

血液系统病例

经验与启示

刘 辉 王景文 主编



科学出版社

血液系统病例经验与启示

刘 辉 王景文 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书由临床一线医生提供的真实病例荟萃而成,共包含 35 个病例,分为经验分享、病例启示和新技术新疗法三部分。每个病例均由病例介绍、临床诊治经过、诊疗体会和专家点评四部分组成,体现了诊治过程中的临床思维和治疗原则、新技术新方法,讨论病例的相关知识点及诊治过程中的经验和教训。

本书可供血液科医师、研究生参考。

图书在版编目(CIP)数据

血液系统病例经验与启示 / 刘辉, 王景文主编. —北京: 科学出版社, 2018.2

ISBN 978-7-03-056576-1

I. ①血… II. ①刘… ②王… III. ①血液病-诊疗 IV. ①R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 030116 号

责任编辑: 沈红芬 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 黄华斌

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市燕立印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销



*

2018 年 2 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2018 年 2 月第一次印刷 印张: 10 1/4

字数: 200 000

定价: 48.00 元

(如有印刷质量问题, 我社负责调换)

《血液系统病例经验与启示》

编写人员

- 主 编 刘 辉 北京医院
王景文 首都医科大学附属北京同仁医院
- 副 主 编 张 薇 北京协和医院
景红梅 北京大学第三医院
- 编 者 (按姓氏汉语拼音排序)
- 白洁菲 北京医院
包 芳 北京大学第三医院
蔡华聪 北京协和医院
曹欣欣 北京协和医院
陈 苗 北京协和医院
丛 佳 首都医科大学附属北京同仁医院
冯 俊 北京协和医院
冯 茹 北京医院
韩 潇 北京协和医院
胡 凯 北京大学第三医院
李江涛 北京医院
李其辉 北京大学第三医院
田 磊 北京大学第三医院
田 园 北京医院
王 婷 北京医院
王海飞 北京医院
魏立强 首都医科大学附属北京同仁医院
杨 磊 首都医科大学附属北京同仁医院

杨 萍	北京大学第三医院
叶 进	首都医科大学附属北京同仁医院
张 乐	首都医科大学附属北京同仁医院
张春丽	北京医院
张野坪	北京医院
周合冰	首都医科大学附属北京潞河医院
点评专家 周道斌	北京协和医院
王景文	首都医科大学附属北京同仁医院

前 言

病例分析之于医学研究至为重要。就方法论而言,“病例”展示的是不同个体所患疾病的“特殊性”,但就在这种“特殊性”中,又蕴含着医学诊疗的“一般性”规律。本书旨在与同行交流每一个病例的诊疗经过,“共享”诊治过程中的“经验与启示”。

由此,本书精选荟萃临床真实病例,按照病例介绍、临床诊治经过、诊疗体会和专家点评四部分编著而成,病例选择兼具特殊性和普遍性,再遵循诊治指南和具体情况做出明确诊断,并给出治疗方案,最后根据结果做出反思。本书信息丰富,既有极易误诊误治、起到警示作用的病例,也有成功诊治经验的分享,更不乏新药新技术的应用。读者可以从中获得极好的借鉴以丰富有限的经历,从而提高自身的诊治水平及临床思辨能力。

毋庸讳言,完成这一工作需要每一位参与人员贡献他们的智慧和积累,还需要扎实的基础知识、紧跟学科前沿的专业理论,更需要丰富的临床经验和对新技术、新手段的深刻把握。如何将书本知识灵活地应用到实践中造福患者,是每位医生终身面临的挑战。

在此,由衷感谢参与本书编写的各位医生,正是因为你们一如既往的辛勤付出,本书才得以顺利出版。鉴于医学是一门不断发展与更新的实践科学,即使编者对病例进行反复筛选及审议,书中也难免有疏漏之处,愿广大读者不吝赐教,以便修正与完善。

刘 辉 王景文

2018 年立春

目 录

1 经 验 分 享

1.1	呼吸深大的罪魁祸首 弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并乳酸酸中毒的诊治体会	3
1.2	是皮下出血还是皮肤坏死 华法林少见的并发症	7
1.3	妊娠期之烦恼 脾静脉血栓合并全血细胞减少的诊治	12
1.4	四肢麻木无力、M 蛋白血症 华氏巨球蛋白血症的特殊合并症	18
1.5	层层深入 以 Evans 综合征为首发表现的系统性红斑狼疮伴血栓性血小板减少性紫癜	22
1.6	红细胞去哪了 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤合并贫血的诊治	26
1.7	吹尽狂沙始到金 以眼葡萄膜炎为首发表现的急性双表型白血病复发 1 例	30
1.8	两个肿瘤一种疾病 慢性淋巴细胞白血病转化 Richter 综合征 1 例	34
1.9	积极治疗，带来生机 以硼替佐米为基础联合化疗序贯自体造血干细胞移植治疗原发浆细胞白血病 1 例	39
1.10	脾缘何破了 母细胞性浆细胞样树突细胞白血病	43
1.11	缺铁背后有元凶 1 例缺铁性贫血的诊治经过	47
1.12	APTT 延长就一定会出血吗 1 例凝血异常的会诊病例	49
1.13	偶然分枝杆菌菌血症 1 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤少见感染的诊治	53

2 病例启示

2.1	淋巴细胞为何越来越高 误诊为重型再生障碍性贫血的大颗粒淋巴细胞白血病 1 例	59
2.2	黄疸、肝脾大、全血细胞减少怎么回事 1 例红细胞生成性原卟啉病的诊断	63
2.3	山穷水尽疑无路，柳暗花明又一村 滤泡淋巴瘤合并冷球蛋白血症的诊治体会	68
2.4	奇怪的黏膜溃疡和憋气 滤泡淋巴瘤合并副肿瘤性自身免疫多器官综合征 1 例	73
2.5	由多饮、多尿和骨痛想到的 Erdheim-Chester 病 1 例	77
2.6	乏力中隐藏的危机 伏立康唑与辛伐他汀联用致横纹肌溶解症 1 例	82
2.7	视力下降是谁之过 高龄淋巴瘤患者合并鼻窦真菌感染的诊治	87
2.8	粒细胞缺乏时发热一定是感染吗 弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗后反复发热	90
2.9	皮疹为何迁延不愈 T 细胞淋巴瘤	93
2.10	神秘的完全性中枢性尿崩症 朗格汉斯细胞组织细胞增生症	97
2.11	真的不是自身免疫病 HCV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	102
2.12	顽固的原幼浆细胞 伴浆细胞母细胞分化的多发性骨髓瘤	106
2.13	是死灰复燃吗 1 例淋巴瘤治疗后发生肝占位病变的诊治	109
2.14	异常蛋白为何物 γ 重链病伴 TCR 重排 1 例	113
2.15	不容小觑的鼻腔感染 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者合并鼻腔感染的诊治体会	117
2.16	双眼肿胀、胸闷憋气为哪般 1 例伴有浆细胞分化的眼 MALT 淋巴瘤的诊治	120

3 新技术 新疗法

3.1 拿什么来拯救你	
P53 基因缺失的慢性淋巴细胞白血病	127
3.2 柳暗又花明	
来那度胺联合利妥昔单抗治疗中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤复发 1 例	131
3.3 绝处逢生变形计	
CAR-T 技术成功治疗难治、复发 DLBCL	134
3.4 代谢活性增高的真相与假象	
中期 PET-CT 在 DLBCL 中的作用	137
3.5 潜伏在中枢神经系统的隐形杀手	
Ph ⁺ 急性 B 淋巴细胞白血病移植后 PTLD 累及中枢神经系统	141
3.6 小探针，大作用	
1 例“双打击淋巴瘤”诊疗体会	145
缩略词表	149

1 经验分享

1.1 呼吸深大的罪魁祸首

弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并乳酸酸中毒的诊治体会

一、病例介绍

患者女性，40 岁。主因“发热、气促 1 个月”入院。患者 2016 年 6 月无诱因出现发热，体温最高 39.9℃，伴气促，无咳嗽、咳痰、咯血、胸痛。查体：血压 120/70mmHg，HR 100 次/分，RR 20 次/分，浅表淋巴结未及肿大，双肺呼吸音清，脾大，肋下三横指。血常规：WBC $7.63 \times 10^9/L$ ，NEUT $4.73 \times 10^9/L$ ，Hb 103g/L，MCV 正常，PLT $76 \times 10^9/L$ ；肝肾功能：白蛋白（ALB）29g/L，乳酸脱氢酶（LDH）2356U/L，转氨酶正常，肌酐（SCr）78 μ mol/L，二氧化碳结合力 16.3mmol/L，尿酸 400 μ mol/L，葡萄糖（Glu）6.8mmol/L。血气分析：pH 7.426，PaCO₂ 33.7mmHg，PaO₂ 93.9mmHg，碳酸氢根浓度（HCO₃⁻）21.8mmol/L，乳酸（cLac）5.0mmol/L，阴离子间隙（AG）8.1mmol/L。胸部、腹部、盆腔增强 CT：肝脾大。PET-CT：全身骨髓代谢增高；脾大，代谢增高。血涂片：可见异常淋巴细胞。骨髓涂片：淋巴瘤细胞 7.5%，胞体大小不等，核椭圆，染色质细致、深紫红色，核膜厚，部分细胞可见核仁，胞质丰富、呈灰蓝色，可见拖尾现象，部分细胞质见空泡。骨髓活检：造血组织中可见异型淋巴样细胞弥漫浸润，结合免疫组化，考虑弥漫大 B 细胞淋巴瘤，生发中心来源（DLBCL，GCB 型）。免疫组化结果显示：AE1/AE3（-），CD138（散在+），CD15（部分+），CD20（弥漫+），CD235a（部分+），CD3（散在+），CD38（散在+），MPO（散在+），Bcl-6（+），CD10（散在+），CD23（散在+），CD5（散在+），cyclin D1（-），Mum-1（-），Ki-67（指数约 60%）。骨髓免疫分型：B 细胞占淋巴细胞的 29%，表达胞质 kappa、HLA-DR、CD19、CD22、CD20、FMC7，部分表达 CD11C、CD25，免疫表型为异常 B 淋巴细胞，符合弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

患者诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤后转入血液科病房，转入后患者仍有气促症状，呼吸频率快、呼吸深大，结合患者二氧化碳结合力低、乳酸水平升高，高度怀疑患者合并酸中毒，立即复查血气分析：pH 7.306，PaCO₂ 25.9mmHg，PaO₂ 69.6，HCO₃⁻ 12mmol/L，cLac 16mmol/L，Glu 10.9mmol/L，Na⁺ 131mmol/L，Cl⁻ 102mmol/L，AG 17mmol/L；乳酸水平较入院时明显升高，而患者血压、尿量、皮温、神志均正常，无肝功能及肾功能异常，也无糖尿病或使用双胍类药物，故考虑诊断弥漫

大 B 细胞淋巴瘤合并 B 型乳酸酸中毒（lactic acidosis，LA）。

二、临床诊治经过

原发病治疗：考虑骨髓受累、瘤负荷大、LDH 水平高，溶瘤综合征风险大，第 10 天（d10）转入血液科后予泼尼松 60mg qd 预化疗，同时予大量水化、碱化、利尿治疗，保证每日尿量 3L/m²。患者呼吸急促无改善，监测示血乳酸及血 BUN 水平呈进行性升高（表 1.1.1）；d12 患者呼吸费力加重，血氧饱和度下降，予气管插管及呼吸机辅助呼吸，同时加用床旁持续静脉血滤（continuous veno-venous hemofiltration，CVVH），转入内科重症监护病房（MICU）进一步支持治疗。d12 开始第 1 个程 R-CHOP 方案化疗（利妥昔单抗 375mg/m² d1，环磷酰胺 500mg/m² d2，表柔比星 75mg/m² d2，长春地辛 4mg d2，泼尼松 100mg d2~d6）。

乳酸酸中毒方面：患者尿量正常，再次复查肝功能、肌酐、血糖水平，提示变化不大，尿素（BUN）水平升高。d10 预化疗期间予静脉 5%碳酸氢钠溶液 125ml tid 碱化尿液治疗，d12~d14 期间予 CVVH 替代治疗；根据血气分析结果调整碱化。

表 1.1.1 患者住院期间血气分析、乳酸、肾功能变化

指标	时间								
	d1	d5	d10	d12	d14	d16	d20	d25	d32
pH	7.426	7.434	7.306	7.246	7.348	7.35	7.36	7.41	7.42
HCO ₃ ⁻	21.8	23.4	12	23.4	22	23	25	25	25
(mmol/L)									
AG	8.1	6.1	17	18.1	18	17	14	13	13
(mmol/L)									
Lac	5.0	5.2	16	16	10	9.1	6.8	4.0	1.5
(mmol/L)									
Glu	6.8	7.2	10.1	6.6	8.1	9.1	11.4	8.3	8.1
(mmol/L)									
SCr	62	72	60	67	72	67	72	68	63
(μmol/L)									
BUN	8.33	8.34	13.19	15.95	8.9	10	8.3	8.9	8.6
(mmol/L)									

经过 CVVH 支持及 R-CHOP 方案化疗，患者乳酸水平于化疗后第 5 天（d16）下降，呼吸情况改善，予拔除气管插管、停用 CVVH，呼吸急促情况明显改善，转回普通病房；化疗后第 21 天（d32）复查血气分析，提示大致正常。患者临床

分期 Ann Arbor 分期为Ⅳ期 B, IPI 评分为 4 分, 年龄校正的 IPI 评分为 3 分, 为高危患者; 拟 4 个疗程 R-CHOP 化疗后评估, 8 个疗程化疗后行自体造血干细胞移植, 目前正在继续化疗中。

三、诊疗体会

本例患者第一个诊治难点在于乳酸酸中毒。乳酸是机体无氧酵解的终产物, 在体内约 90% 经肝脏代谢异生为葡萄糖, 约 10% 经肾脏代谢。血清乳酸超过 5mmol/L, 同时血 pH<7.35、 HCO_3^- <18mmol/L 时被称为乳酸酸中毒; 但此三项指标不一定同时存在, 其中最重要的指标是乳酸水平升高。乳酸酸中毒分为两型: A 型, 与组织缺氧及灌注不足相关, 即休克相关; B 型, 与非组织缺氧或灌注损伤相关。B 型乳酸酸中毒常见的原因包括糖尿病、肝衰竭、肾衰竭、HIV 感染、恶性肿瘤、药物(如异烟肼、抗病毒药物、双胍类等)和酒精, 以及丙酮酸代谢异常性疾病等。在恶性肿瘤中, 继发乳酸酸中毒是非常罕见的; 但反过来, 在继发乳酸酸中毒的恶性肿瘤中, 血液肿瘤占 87%, 其中淋巴瘤占 58%, 是最常见的肿瘤类型。

淋巴瘤继发乳酸酸中毒的病因不清, 有多种假说。一种假说是肿瘤浸润、组织缺血损伤导致肝肾功能障碍, 乳酸堆积; 在淋巴瘤继发的乳酸酸中毒中, 肝脏受累、低血糖的报道也比较多, 但该假说不能完全解释乳酸升高, 因为并非所有肝肾功能异常的患者都出现乳酸酸中毒。另一种假说是肿瘤细胞过表达糖酵解酶, 引起线粒体功能障碍。一些肿瘤细胞过表达胰岛素样生长因子 I 及己糖激酶, 导致血糖升高, 有利于肿瘤增殖; 而肿瘤细胞无氧酵解率高, 产生乳酸增多。有的肿瘤细胞可旁分泌肿瘤坏死因子 α , 影响线粒体功能, 降低丙酮酸脱氢酶活性, 并影响肝糖原代谢, 导致乳酸升高。一种假说是肿瘤微小栓塞导致局部缺氧及无氧酵解增加; 在一些文献报道中, 硫胺素(维生素 B₁)作为丙酮酸脱氢酶的重要辅酶, 硫胺素缺乏(例如使用甲氨蝶呤后)可能导致乳酸酸中毒; 另外, 溶瘤综合征可能是乳酸酸中毒的病因之一。

淋巴瘤继发的乳酸酸中毒的预后极差, 一项 31 例恶性肿瘤继发的乳酸酸中毒的报道中, 死亡率高达 81%; 其中 61% 在诊断数小时或数天后死亡, 74% 在诊断后 3 个月内死亡。更为让人遗憾的是直到今天, 淋巴瘤继发乳酸酸中毒并没有最佳的治疗方案, 除了常规的水化、维持血压以外, 积极化疗可能是一种有效的治疗手段, 但也仅对一小部分患者有效。在这些患者中通过有效的化疗降低肿瘤负荷, 从而减少乳酸的产生、解除其对乳酸清除的抑制, 从而达到解除酸中毒的目的。化疗联合肾脏替代治疗在合并肾衰竭的患者中可能有效, 可以更有效地清除乳酸; 在一部分硫胺素缺乏的患者中补充维生素 B₁ 可能有效。并不主张积极纠正酸中毒, 静脉输注碳酸氢钠的纠正酸中毒治疗仅在血 pH<7.1 及 HCO_3^- <6mmol/L 的患者中获益, 因为纠正酸中毒可能导致组织 CO₂ 堆积、细胞内乳酸产生增多、

水负荷增加、钠负荷增加、心脏收缩力下降及低钙血症。

本例患者在治疗中遇到的第二个难点是在肾脏替代治疗中如何调整化疗剂量。一般而言, CVVH 患者用药按照肌酐清除率 10~20ml/min 计算。通过查阅 micromedex 网站及肾脏病用药参考书发现: 利妥昔单抗分子量高达 144kDa, 文献报道的应用利妥昔单抗的透析患者或血浆置换患者的透析液/置换液中并没有利妥昔单抗, 证实利妥昔单抗不能被透析清除; 但肾衰竭患者中应用利妥昔单抗的报道数量很少, 建议在密切监测下用药。而环磷酰胺组织浓度低, 分子量小, 可通过透析清除, 建议透析后给药; 药物经肾脏排泄率为 5%~25%, 肾衰竭或透析患者给药量为原剂量的 75%。表柔比星及长春地辛组织浓度高, 蛋白结合率低, 不能通过透析清除。上述两种药物都是经肝代谢, 肾衰竭时无需调整剂量。

四、专家点评

淋巴瘤合并乳酸酸中毒很罕见, 早期死亡率高, 预后极差。本例患者通过入院时呼吸频率快及二氧化碳结合力下降的蛛丝马迹, 仔细检查发现乳酸酸中毒, 经过积极的肾脏替代治疗及原发病化疗, 成功地挽救了患者生命。利妥昔单抗在肾衰竭及肾脏替代治疗的应用经验有限, 但已经在少数患者中成功应用。

作者: 冯俊

点评者: 王景文

参 考 文 献

- Azzopardi N, Francois M, Laurent E. 2013. Influence of plasma exchange on rituximab pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*, 76 (3): 486-488.
- Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. 2007. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 86 (4): 225-232.
- Ruiz JP, Singh A, Hart P. 2011. Type B lactic acidosis secondary to malignancy: case report, review of published cases, insights into pathogenesis, and prospects for therapy. *The Scientific World Journal*, 11: 1316-1324.

1.2 是皮下出血还是皮肤坏死

华法林少见的并发症

一、病例介绍

患者女性，22岁。2015年10月8日患者无诱因出现下腹疼痛，伴呕吐，逐渐出现左下肢肿胀、疼痛，不能站立，触痛明显，伴足部发紫、冰冷，就诊于当地医院，B超示双下肢静脉血栓。10月11日就诊于笔者所在医院，查血常规：WBC $33.49 \times 10^9/L$ ，NEUT $29.93 \times 10^9/L$ ，Hb 139g/L，PLT $158 \times 10^9/L$ ；ESR 46mm/h；肝肾功能全正常，hsCRP 147.53mg/L；凝血：PT 14.5s，INR 1.29，APTT 34.4s，D-二聚体 77.18mg/L，Fbg 3.45g/L；免疫：IgG 9.97g/L，IgA 2.16g/L，IgM 1.88g/L；补体：C3 1.830g/L，C4 0.333g/L；血气：pH 7.437，PO₂ 99.8mmHg，PCO₂ 30.9mmHg，cHCO₃⁻ 20.5mmol/L，cLac 1.6mmol/L。下肢深静脉超声：双侧股总、股浅静脉内低回声，血栓形成可能性大；肠系膜血管超声：肠系膜上静脉中远段管腔内未见明确血流信号，不排除血栓形成可能；下腔静脉、肝静脉超声：肝静脉未见明确血栓，下腔静脉下段内低回声，血栓形成可能性大；髂静脉超声：双侧髂总静脉、髂外静脉内低回声，血栓形成可能性大；CTPA未见明显异常，CTV示下腔静脉及双下肢多发深静脉血栓形成。考虑“下肢深静脉血栓”诊断明确，10月12日予依诺肝素6000U q12h皮下注射（患者体重80kg，10月21日调整为7500U q12h），10月21日起予华法林4.5mg/d与依诺肝素重叠给药，10月26日停用依诺肝素。

对于初发无诱因的静脉血栓，需进一步寻找血栓的诱因。患者发病年龄较小（<50岁），除获得性易栓因素外，同时须筛查遗传性易栓症。获得性易栓症/状态：ANA、ANCA（-）；LA 1.55s（正常值 $\leq 1.2s$ ），抗 β_2 -GP1抗体 25RU/ml（正常值<20 RU/ml），ACL（-）；肿瘤标志物：NSE 17.0ng/ml，AFP 2.2ng/ml，CA19-9 2.5U/ml，CEA<0.200ng/ml，CA15-3 3.8U/ml；Cyfra 211 0.79ng/ml，CA242 1.6U/ml，SCCAg 0.7ng/ml；CD55/CD59⁺ 100%，外周血JAK2-V617F突变、BCR/ABL融合基因（-）。否认妊娠及口服避孕药；否认长期卧床及近期手术病史；遗传性易栓症：AT-III 130%（83%~128%），PS 133%（76%~135%），PC 83%（70%~140%）（注：静脉血栓事件的急性期可因抗凝蛋白消耗，出现抗凝蛋白水平的短暂下降，故不推荐在急性期进行抗凝蛋白检测），APC-R 2.8（正常值>2.1）；HCY 44.9 μ mol/L（正常值<15 μ mol/L）。否认既往血栓病史及家族类似病史。结合上述检查，考虑抗磷

脂抗体综合征不排除，治疗上以抗凝治疗为主，择期再次复查抗磷脂抗体。患者经抗凝治疗后下肢肿痛较前缓解，逐渐可恢复行走，腹痛亦好转。

2016年10月25日（华法林用药第5天）如厕时不慎摔倒后出现右下腹烧灼样痛，伴皮肤表面片状瘀斑、血疱，双下肢无力，行走困难。10月26日查血常规：WBC $11.47 \times 10^9/L$ ，NEUT $8.78 \times 10^9/L$ ，Hb 110g/L，PLT $235 \times 10^9/L$ ；凝血：PT 23.4s，INR 2.05，APTT 48.3s，D-二聚体 194.59mg/L，Fbg 3.45g/L；腹部CT：肝右叶小囊肿可能，腹背部皮下及肌肉水肿，左下腹壁软组织结节；骨穿+活检：未见明显异常。考虑“华法林治疗引起皮肤出血”可能性大，将华法林减量至3mg/d，但症状无缓解。10月30日复查凝血：PT 18.4s，INR 1.63，D-二聚体 9.50mg/L，遂将华法林加量至6mg/d。11月1日瘀斑进行性加重，分布于右下腹、右侧大腿，触痛明显，再次将华法林减量为3mg/d。11月3日再次复查凝血：PT 63.9s，INR 5.37，停用华法林，收入病房。

二、临床诊治经过

入院后患者右下肢仍明显肿胀，腹部及右侧大腿处可见大片皮肤黑紫伴血疱，同时Hb在短期内下降至56g/L，INR 5.68；给予输红细胞4U，输血浆1200ml，复查示Hb回升至81g/L，INR 1.99，诊断考虑“华法林相关出血、华法林致皮肤坏死均不排除”。复查PS 37%，PC 10%，AT-III 111%；皮肤科行皮肤活检：表皮基底层下方大疱形成，真皮血管扩张，部分血管管腔栓塞，血管周围淋巴细胞及组织细胞浸润，诊断为华法林致皮肤坏死（Warfarin-induced skin necrosis, WISN）。鉴于患者存在多发性静脉血栓，再次给予抗凝治疗（11月5日给予肝素静脉泵入，1周后停用肝素，同日更换为依诺肝素8000U q12h）。

皮肤护理方面，每日给予皮肤破溃处换药，其间曾因伤口恢复欠佳，曾2次行右下肢及腹壁创面清创术，可见腹壁处逐渐收敛、结痂，边界清晰，疼痛减轻；但仍有持续新发脂肪坏死与液化。考虑：①不排除抗凝不充分，将依诺肝素8000U q12h改为利伐沙班20mg qd抗凝治疗；②不排除存在基础疾病（结缔组织病），12月15日起加用泼尼松60mg qd抗炎治疗。患者要求回当地医院继续处理皮肤病变。出院诊断考虑“多发性深静脉血栓形成，APS可能性大；华法林相关皮肤坏死”。出院后继续予利伐沙班10mg q12h抗凝治疗，泼尼松缓慢减量。2016年6月患者随诊，原有皮损明显好转，静脉B超显示血管再通。

三、诊疗体会

WISN是在应用华法林抗凝过程中出现的极少见但较严重的并发症。Chan等报道，发生率为0.01%~0.2%。1943年Flood等首次报道该现象，直到1954年