

• 经验交流 •

血小板无力症 84 例临床分析

宣旻¹ 王宏梅¹ 杨艳辉¹ 田萌苏¹ 季林祥¹ 杨仁池¹

[关键词] 血小板无力症;糖蛋白Ⅱb/Ⅲa;血小板聚集试验

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] B [文章编号] 1004-2806(2012)11-0736-02

血小板无力症(glanzmann's thrombasthenia, GT)是一种罕见的常染色体隐性遗传性血小板功能缺陷性疾病,血小板膜糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa(ⅡB, CD41)和(或)GPⅢa(β, CD61)的任一突变都可致 GPⅡb/Ⅲa 复合物形成不稳定,而易被蛋白酶分解,使血小板对各种生理性诱导剂的聚集反应大大减低或缺如,而致出血倾向^[1]。现回顾性分析我院近 20 年诊治的 84 例 GT 患者的临床资料。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1991-01—2011-12 来我院就诊的 GT 患者 84 例,诊断标准参考文献[2]。其中详询到婚配史的病例中有 4 例属近亲婚配。10 例家族中有类似症状患者(同胞确诊为 GT 的患者 3 例,其中 1 例系双胞胎中的兄长,已出血死亡)。另有 2 例女性患者因既往月经过多而于早期接受子宫切除术。

1.2 实验室检查

血细胞计数分类及血涂片,部分骨髓形态学检查,常规生化检查,出凝血检查,凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ等定量检查,血小板黏附试验(玻球法)。血小板聚集试验包括 ADP(0.025 mmol/L)、COL(0.1 mmol/L)、AA(1.5 mmol/L)、EPI(0.2 mmol/L)、RIS(1.5 g/L)诱导试验,一部分早期刺参酸性黏多糖(sjamp)诱导试验和近年流式细胞术检测。

2 结果

2.1 临床特点

84 例患者中男 40 例,女 44 例(其中 30 例未到初潮年龄,2 例已行子宫切除术),男:女为 0.91:1.00;就诊时中位年龄 10.39 岁(3 个月~49 岁)。其中 1~10 岁发病 54 例(64.29%),10~20 岁发病 18 例(21.43%),20 岁以后发病 12 例(14.29%)。到我院就诊时症状以皮肤淤点、淤斑(60 例)、鼻出血(48 例)、牙龈出血(14 例)、女性患者月经量或初潮量过多(7 例)等皮肤黏膜部位出血最为常见,而消化道出血(6 例)、血尿(2 例)、关

节出血(1 例)相对少见。各症状同一患者中大都交叉,显示就诊时多部位出血较单一部位出血更为常见。同群患者的初次就诊中位年龄为 4.35(0~47)岁,当时就诊时症状为磕碰后皮肤淤点、淤斑(63 例)、鼻出血(57 例)、牙龈出血(20 例)、消化道出血(6 例)、关节出血(3 例)、初潮过多(2 例)。显示该病发病年龄较早,病情反复,也以多部位出血,尤其是患儿哭闹或磕碰后皮肤黏膜出血常见。另外产道挤压致患儿娩出后头皮血肿(3 例)、换牙期牙龈出血(2 例)、注射疫苗时使用普通针头(1 例)和女性患者月经初潮(2 例)都会导致出血事件发生。

2.2 实验室检查结果

多项实验室检查结果见表 1。

表 1 84 例患者实验室检测结果

项目	检测结果(均值)	阳性数/ 检测数	阳性率 /%
PLT	236.55×10 ⁹ /L	0/84	0
血块收缩试验	不良或缺如(>3 h)	15/15	100.00
出血时间	明显延长(>20 min)	61/63	96.82
血小板黏附功能试验	0.26	43/45	95.56
诱导血小板聚集试验			
ADP	0.03	72/72	100.00
COL	0.12	72/72	100.00
AA	0.06	72/72	100.00
RIS	0.36	39/65	60.00
EPI	0.03	14/14	100.00
sjamp	0.05	6/6	100.00
流式细胞术检测	CD41:0, CD61:91.30%	3/3	100.00
血红蛋白	96.93 g/L	IDA:45/84	53.57
骨穿形态	正常	0/4	0

2.3 临床诊治

此次来院诊治的 84 例患者中,既往在外院或我院已确诊患者共 26 例,11 例有输血制品史。另有 4 例外院误诊为血友病,在我院完善凝血因子全套检查后排除。外院误诊为 ITP 患者 3 例,曾予激素、丙种球蛋白治疗后反复,来我院后确诊。在

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院血液病医院(血液学研究所)(天津,300020)
通信作者:杨仁池, E-mail:rcyang65@163.com

确诊后共有 12 例患者接受了血小板输注,10 例患者接受了洗涤红细胞输注。其中 1 例患者有反复输血小板史而出现血小板输注无效。经确诊伴缺铁性贫血的患者予以铁剂等补铁对症处理。84 例患者中,在院无一例死亡,但有 1 例患者经积极抢救仍有反复出血,最终自动放弃治疗后出院。

3 讨论

多数 GT 患者自幼有明显的出血倾向,临床表现并不单一,个体差异较大,且不同时期同一患者的出血倾向程度也有不同。血小板功能异常和临床严重程度无明显直接相关性。另外,约 40% 的患者为复合杂合子,提示人群中还存在着大量的“无声”携带者。因此临床上对于 GT 的诊断和分型,主要依靠实验室检查结果。

迄今为止,最多一次关于 GT 病例的综述总共包括了 177 例患者,其中 55 例来自以色列及约旦地区,42 例来自南印度地区^[3],可能由于这些地区有近亲婚配的习俗,因而增加了 GT 的发病率。目前关于 GT,国内数据相对缺乏,我院曾于 2003 年报道了 45 例儿童患者^[4],此次我们回顾分析了近 20 年来在我院诊治的 GT 患者共 84 例。其中,女性患者月经量过多的发生率只有 70%,似乎较现有报道的 98% 稍低^[3],推测可能与分析对象中有月经的女性患者总样本量偏少(共 10 例),且临床判断月经量过多(大于 80 ml/经期)主观差异较大,或随着患者年龄增长而出血频次及量相对减少有关。RIS 是一种抗菌素,可与 vWF 相互作用引起血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体激活而导致血小板聚集。有文献^[5]显示在 GT 中,RIS 诱导的聚集起始坡度正常或接近正常,而第二波在低浓度 RIS 刺激下减弱。提示在 GT 患者中,血小板凝聚初期由于血浆 vWF 和血小板 GPⅠb/Ⅸ 正常而出现血小板凝聚,而由于 GT 患者 GPⅡb/Ⅲa 复合物异常,最终在低浓度 RIS 环境中出现血小板不同程度凝聚受抑^[6]。sjamp 诱导的血小板聚集试验中,其释放作用依赖于 AA 及其代谢物且弱于 ADP^[7],我们数据统计显示其也能有效地诱导 GT 中的血小板聚集。在我们使用流式细胞术测定的 3 例患者中均显示血小板表面 GPⅡb 表达缺陷,而 GPⅢa 仍有一定程度的表达。GPⅡb 缺乏或 GPⅢa 缺乏患者的临床或实验室表现是否有差异,由于我们检测的样本量太少,尚不能进行比较。但可以肯定的是,随着流式细胞术应用于临床,GT 的诊断将更为快捷准确。

目前 GT 无特殊的治疗方案,临床上以输注血

制品等对症处理为主。而且由于该病相对罕见,因此总体发病率和病死率尚没有确切数据,但很多临床研究显示其预后尚可。血小板输注可以有效止血,但临床反复输注可诱导产生抗 GPⅡb/Ⅲa 的抗体,幸而这类抗体可被蛋白 A 琼脂糖免疫吸附,因此可在输血小板后采用血浆置换预防及治疗 GT 中产程及产后出血^[8]。另外重组 VⅡa 因子已经成功应用于血小板功能缺陷,特别是对于有输血不良反应史或(和)已产生抗体的患者,其在早期止血替代途径中发挥重要作用。重组 VⅡa 因子常与抗纤溶蛋白药物合用,但是昂贵的费用限制了它的临床应用^[9]。

参考文献

- [1] FRANCHINI M,FAVALORO E J,LIPPI G. Glanzmann thrombasthenia; an updated[J]. Clin Chim Acta,2010,411:1-6.
 - [2] 阮长耿. 血小板无力症[M]//张之南,沈悝. 血液病诊断及疗效标准. 3 版. 北京:科学出版社,2007:186-188.
 - [3] GEORGE J N,CAEN J P,NURDEN A T. Glanzmann thrombasthenia; The spectrum of clinical disease[J]. Blood,1990,75:1383-1395.
 - [4] 田萌苏,徐方运,田鹏,等. 小儿血小板无力症 45 例临床及实验室资料分析[J]. 中国实用儿科杂志,2005,20(2):782-782.
 - [5] 陈方平,周伯通,解勤之,等. 25 例血小板无力症基础和临床分析[J]. 临床血液学杂志,2000,12(1):5-7.
 - [6] CATTANEO M. Light transmission aggregometry and ATP release for the diagnostic assessment of platelet function[J]. Semin Thromb Hemost,2009,35:158-167.
 - [7] 郭涛,魏文宁,宋善俊,等. 刺参酸性黏多糖(SJAMP)对血小板三磷酸腺苷(ATP)释放的影响[J]. 血栓及止血学,2004,10(2):64-66.
 - [8] ITO K,YOSHIDA H,HATOYAMA H,et al. Anti-body removal therapy used successfully at delivery of a pregnant patient with Glanzmann's thrombasthenia and multiple anti-platelet antibodies[J]. Vox Sang,1991,61:40-46.
 - [9] POON M C,DOIRON R,VON DEPKA M,et al. International data collection on recombinant factor VIIa and congenital platelet disorders study group: prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia; results of an international survey[J]. J Thromb Haemost,2004,2:1096-1103.
- (收稿日期:2012-03-04 修回日期:2012-04-12)