

上海科技专著出版资金资助出版
上海重点图书

现代出血病学

MODERN HEMORRHAGIC DISEASE

主 编 李家增 王鸿利 贺石林
副主编 王兆钺 宋善俊 王学锋

上海科学技术文献出版社

SHANGHAI SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL
LITERATURE PUBLISHING HOUSE

上海科学专著出版资金资助出版
上海市重点图书

现代出血病学

MODERN HEMORRHAGIC DISEASE

主 编 李家增 王鸿利 贺石林

副主编 王兆钺 宋善俊 王学锋

上海科学技术文献出版社
SHANGHAI SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL LITERATURE PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

现代出血病学 / 李家增, 王鸿利, 贺石林主编. —
上海: 上海科学技术文献出版社, 2004. 11
ISBN 7-5439-2132-4

I. 现... II. ①李... ②王... ③贺... III. 出血性疾病-诊疗 IV. R554

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第107613号

责任编辑: 张科意

封面设计: 王 俭

上海科学专著出版资金资助出版
上海市重点图书

现代出血病学

主编 李家增 王鸿利 贺石林

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

江苏常熟人民印刷厂印刷

*

开本889×1194 1/16 印张26.75 字数885 000

2004年11月第1版 2004年11月第1次印刷

印数: 1-3 100

ISBN 7-5439-2132-4/R·680

定价: 98.00元

主 编

李家增 王鸿利 贺石林

副主编

宋善俊 王兆钺 王学锋

编 委(按姓氏笔画为序)

王兆钺 苏州大学附属第一医院江苏省血液研究所教授
王学锋 上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液学研究所教授
王鸿利 上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液学研究所教授
文志斌 中南大学湘雅医学院生理学系教授
邓承祺 四川大学附属华西医院血液科教授
刘泽霖 广州医学院附属第二医院血液科教授
刘美涓 广州医学院附属第二医院血液科教授
李家增 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所教授
吴竞生 安徽省立医院血液科教授
宋善俊 华中科技大学同济医学院协和医院血液病研究所教授
张广森 中南大学湘雅二院血液科教授
陈方平 中南大学湘雅医院血液科教授
胡钧培 上海第二医科大学附属第九人民医院血液科教授
贺石林 中南大学湘雅医学院生理学系教授

编写人员(按姓氏笔画为序)

王兆钺 王学锋 王鸿利 王耀平 文志斌 方 怡 方 峻 尹 俊
邓承祺 冉 丹 刘文励 刘泽霖 刘敏涓 杨仁池 李小飞 李家增
吴 文 吴 方 吴竞生 宋善俊 张广森 张子彦 张仲伟 陆 勇
陈方平 陈克敏 陈 刚 陈 焱 陈雅青 武文漫 周光文 周荣富
胡钧培 胡晓波 洪 梅 姚一芸 姚章雷 贺石林 袁小瑜 徐运孝
熊石龙 熊立凡 璩 斌 戴崇文 魏文宁

前 言

出血是临床常见的症状之一,它涉及临床各个专业或学科,因此,它是普遍存在于临床的一个共同严峻问题。出血的严重性取决于出血的缓急、出血量的多少和出血的部位;对于急性大出血,若能及早诊断和有效处理,可以挽救患者生命,否则也会造成严重的后果。

出血病是由人体止血机制遗传性或获得性异常所引起的一类疾病,它不仅见于血液病,也见于非血液病。出血病的诊断除临床表现外,主要依赖于出凝血的实验室检查;它的处理除止血药物、输血外,需辅以其他措施。因此,临床医师必须对人体正常止血功能、实验室检查和出血处理有一个全面的概念和基本的技能。本书以此为目的,组织国内部分出血病专家共同编写而成。

本书的内容涵盖以下几方面:绪论,简要介绍出血病的发展史、概况和特征;第一章,从血管、血小板、凝血和纤溶等方面深入浅出地叙述正常止血功能;第二章,从临床表现、实验室检查和影像检查较详细地叙述出血病的诊断;第三章,从治疗血管异常、血小板异常和凝血障碍等方面,全面地介绍中药、西药和血液制品的应用;第四章,详细地描述遗传性和获得性止血功能异常所致的出血;第五章,从临床出发,全方位地介绍临床各科所见出血的病因、病理、诊断和处理。书前有前言,书后有附录,使本书构成了一个完整的体系,能全面地将有关资料纳入本书。但是,时代在发展,科技在进步,在出血病领域也有不断的新发现、新进展,而且还有不少方面有待进一步探讨。所以本书涵盖内容只是在编写时作者所能收集到的内容,力图将这一领域的新知识、新概念、新技术、新方面介绍给读者。

本书的特点:①全面、系统:对出血病,从概念、病因、病理、发病机制、诊断、鉴别诊断、防治等方面全面、系统地进行叙述;②新颖、实用:对出血病,充实新的发病理论、新的诊断技术和新的防治措施,反映现代医学和科技的进展,且非常实用;③基础与临床结合:全书充分体现以基础理论指导临床实践,以临床实践丰富基础理论,使基础与临床、理论与实践融会贯通;④突出临床各科所见出血:本书对临床各科的出血如何诊断和有效治疗作了详细的叙述。希望本书能为临床工作者提供一个简单的平台,有助于及时诊断和正确治疗出血病。

本书是一本临床实用型专著,读者对象主要定位于临床医师,其中以主治医师为基本对象,也供住院医师、副主任医师、临床护士、检验技术人员、研究生、高年制学生,以及各学科教师参考之用。

限于编写者的水平,参加编写的人数又较多,书中缺点、重复在所难免,恳请专家和读者批评指正,以便再版时修正。

编 者

目 录

| | | | |
|------------------------------|----|--------------------|-----|
| 前言 | 1 | 二、创伤愈合中的主要细胞成分及其作用 | 58 |
| 绪论 | 1 | 三、细胞外基质在创伤愈合中的作用 | 60 |
| 一、出血病发展史 | 1 | 四、生长因子在创伤愈合中的作用 | 61 |
| 二、出血病概述 | 5 | 五、酶和肽类在创伤愈合中的作用 | 64 |
| 三、出血病特征 | 7 | 六、一氧化氮与创伤愈合 | 67 |
| 第一章 正常止血功能 | 9 | 七、细胞凋亡与创伤愈合 | 68 |
| 第一节 总论 | 9 | 第二章 出血病的诊断 | 71 |
| 一、血管 | 9 | 第一节 出血病的临床诊断 | 71 |
| 二、血小板 | 10 | 一、出血病病史 | 71 |
| 三、凝血过程 | 11 | 二、出血病家族史 | 73 |
| 四、抗凝系统 | 11 | 三、临床表现 | 74 |
| 五、纤维蛋白溶解系统 | 12 | 四、体格检查 | 78 |
| 第二节 血管在止血中的作用 | 13 | 第二节 出血病的实验诊断 | 78 |
| 一、血管的生理 | 13 | 一、血管壁的检测 | 78 |
| 二、血管的止血功能 | 15 | 二、血管内皮细胞的检测 | 79 |
| 三、内皮的结构和功能 | 15 | 三、血小板的检测 | 80 |
| 四、血液成分与血管壁的相互作用 | 19 | 四、凝血系统的检测 | 84 |
| 五、内皮细胞的多样性和活化 | 20 | 五、抗凝系统的检测 | 90 |
| 六、血管的发生和分化 | 21 | 六、纤溶系统的检测 | 95 |
| 第三节 血小板在止血中的作用 | 24 | 七、血液流变学的检测 | 99 |
| 一、血小板膜受体 | 24 | 第三节 出血病实验检测的常用仪器 | 105 |
| 二、血小板活化及其功能 | 30 | 一、血液凝固分析仪 | 105 |
| 三、血小板在止血过程中的作用 | 32 | 二、血小板聚集仪 | 110 |
| 第四节 血液凝固机制 | 36 | 三、血液流变分析仪 | 115 |
| 一、参与凝血过程的因子 | 36 | 四、血小板功能分析仪 | 118 |
| 二、凝血过程及其调节 | 41 | 第四节 遗传性出血病的基因诊断 | 121 |
| 三、抗凝血过程及其调节 | 44 | 一、基因诊断的常用技术 | 121 |
| 第五节 纤维蛋白溶解系统的作用 | 48 | 二、基因诊断的策略 | 124 |
| 一、纤溶系统的组成成分 | 49 | 三、携带者诊断和产前诊断 | 125 |
| 二、纤溶系统的激活途径和作用过程 | 49 | 第五节 出血病的影像学诊断 | 130 |
| 三、纤溶系统主要成分的生化、结构、作用 机制和功能 | 49 | 一、X射线检查 | 130 |
| 四、纤溶系统的调节 | 54 | 二、超声检查 | 132 |
| 五、纤溶系统与生理和病理过程 | 55 | 三、CT检查 | 134 |
| 第六节 创伤愈合的机制 | 56 | 四、MR检查 | 135 |
| 一、概论 | 56 | 五、数字减影血管造影诊断 | 138 |
| | | 六、出血病的核医学诊断 | 139 |

| | | | |
|------------------------------|-----|-------------------------------|-----|
| 第三章 出血病的治疗 | 141 | 一、止血功能障碍的分类 | 196 |
| 第一节 出血病的一般治疗 | 141 | 二、止血功能障碍的临床表现 | 198 |
| 一、去除病因 | 141 | 三、止血功能障碍的诊 断 | 198 |
| 二、对症处理 | 141 | 四、出血病的治疗原则 | 199 |
| 三、局部止血 | 141 | 第二节 血管壁异常所致出血病 | 200 |
| 四、止血药物 | 142 | 一、遗传性出血性毛细血管扩张症 | 200 |
| 五、血浆置换 | 144 | 二、过敏性紫癜 | 203 |
| 六、免疫抑制物的应用 | 144 | 三、其他血管性紫癜 | 207 |
| 第二节 治疗血管异常的药物 | 145 | 第三节 血小板数量异常所致出血病 | 211 |
| 一、肾上腺色素缩氨酸水杨酸钠 | 145 | 一、特发性血小板减少性紫癜 | 211 |
| 二、肾上腺色素缩氨酸磺酸钠 | 145 | 二、药物性血小板减少性紫癜 | 214 |
| 三、芦丁 | 145 | 三、血栓性血小板减少性紫癜 | 216 |
| 四、酚磺乙胺 | 146 | 四、感染性血小板减少性紫癜 | 218 |
| 五、脑垂体后叶素 | 146 | 五、输血后血小板减少性紫癜 | 219 |
| 六、雌激素 | 146 | 六、遗传性血小板减少性紫癜和先天性血 | |
| 七、维生素 C | 147 | 小板减少性紫癜 | 220 |
| 八、奥曲肽 | 147 | 七、其他血小板减少症 | 221 |
| 九、其他药物 | 148 | 八、血小板增多症 | 222 |
| 第三节 治疗血小板异常的药物 | 149 | 第四节 血小板功能异常所致出血病 | 224 |
| 一、血小板生成素 | 150 | 一、血小板无力症 | 224 |
| 二、重组活化凝血因子 VII | 152 | 二、巨血小板综合征 | 225 |
| 三、肾上腺糖皮质激素 | 152 | 三、血小板颗粒缺陷症 | 226 |
| 四、静脉注射丙种球蛋白 | 153 | 四、血小板凝血活性异常症 | 227 |
| 五、其他药物 | 153 | 五、花生四烯酸代谢障碍症 | 228 |
| 第四节 治疗凝血障碍的药物 | 155 | 六、获得性血小板功能障碍 | 229 |
| 一、维生素 K | 156 | 第五节 凝血障碍所致出血病 | 231 |
| 二、抗纤溶药物 | 156 | 一、血友病 A | 231 |
| 三、抑肽酶 | 159 | 二、血友病 B | 247 |
| 四、1-去氨基-8-D-精氨酸加压素 | 159 | 三、获得性血友病 | 251 |
| 五、其他药物 | 162 | 四、血友病基因治疗 | 257 |
| 第五节 治疗出血病的血液制品 | 163 | 五、其他遗传性凝血因子缺乏 | 263 |
| 一、概述 | 163 | 第六节 血管性血友病 | 283 |
| 二、常用血液制品 | 164 | 一、遗传性血管性血友病 | 283 |
| 三、基因重组凝血因子制品 | 174 | 二、获得性血管性血友病 | 293 |
| 四、血液制品存在的问题 | 176 | 第七节 纤溶异常所致出血病 | 295 |
| 第六节 外用止血药 | 178 | 一、原发性纤维蛋白溶解亢进症 | 295 |
| 一、应用的原则和范围 | 178 | 二、弥散性血管内凝血 | 298 |
| 二、常用的外用止血药 | 179 | 第五章 临床各科所致出血 | 307 |
| 第七节 止血中草药 | 182 | 第一节 药物与出血 | 307 |
| 一、止血单味药 | 183 | 一、抗凝药物与出血 | 307 |
| 二、止血方剂和中成药 | 191 | 二、抗血小板药物与出血 | 309 |
| 第四章 止血功能异常所致出血病 | 196 | 三、抗菌药物与出血 | 310 |
| 第一节 总论 | 196 | 四、溶栓药物与出血 | 312 |

| | | | |
|---------------------------------|-----|-------------------------|-----|
| 五、降纤药物与出血 | 314 | 出血 | 373 |
| 第二节 新生儿和儿童出血病生理学特征 | 314 | 四、系统性红斑狼疮与出血 | 373 |
| 一、血小板和血管特征 | 315 | 第十节 器官移植与出血 | 375 |
| 二、凝血和抗凝系统特征 | 317 | 一、围手术期出血 | 375 |
| 三、纤维蛋白溶解系统特征 | 321 | 二、血小板减少症 | 377 |
| 四、血小板异常出血特征 | 322 | 三、血栓栓塞并发症 | 378 |
| 五、出血病特征 | 324 | 第十一节 肝移植与出血 | 379 |
| 第三节 肝脏病与出血 | 327 | 一、出血的机制 | 379 |
| 一、肝病出血的机制 | 327 | 二、出血的实验室检查 | 381 |
| 二、肝病出血的实验诊断 | 329 | 三、出血的治疗 | 382 |
| 三、肝病出血的治疗 | 331 | 第十二节 骨髓移植与出血 | 384 |
| 第四节 肾脏病与出血 | 332 | 一、概述 | 384 |
| 一、肾小球病与出血 | 332 | 二、出血的临床表现 | 385 |
| 二、继发性肾小球病与出血 | 334 | 三、出血的实验室检查 | 386 |
| 三、间质性肾炎与出血 | 336 | 四、出血的治疗 | 388 |
| 四、肾功能衰竭与出血 | 337 | 第十三节 老年病的出血特征 | 390 |
| 第五节 恶性肿瘤与出血 | 338 | 一、出血的临床特征 | 390 |
| 一、出血的机制 | 339 | 二、出血的实验室检查 | 392 |
| 二、临床表现 | 341 | 三、出血的治疗 | 393 |
| 三、治疗和预防 | 341 | 第十四节 循环抗凝物质与出血 | 395 |
| 第六节 急性白血病与出血 | 342 | 一、特异性凝血因子抑制物 | 395 |
| 一、急性粒细胞白血病与出血 | 343 | 二、肝素样抗凝物质 | 398 |
| 二、急性淋巴细胞白血病与出血 | 347 | 三、狼疮样抗凝物质 | 398 |
| 第七节 外科手术与出血 | 348 | 第十五节 感染病与出血 | 400 |
| 一、手术前存在的已知止血凝血缺陷 | 349 | 一、肾综合征出血热 | 400 |
| 二、手术中并发的未知止血凝血缺陷 | 352 | 二、克里米亚-刚果出血热 | 401 |
| 三、手术后止血缺陷 | 353 | 三、登革热 | 401 |
| 四、手术并发的弥散性血管内凝血 | 353 | 四、流行性脑脊髓膜炎 | 401 |
| 五、止血筛检试验及其在手术出血中的 应用 | 355 | 五、钩端螺旋体病 | 401 |
| 第八节 产科病与出血 | 358 | 六、细菌感染 | 401 |
| 一、产科的弥散性血管内凝血 | 358 | 七、急性出血性结膜炎 | 402 |
| 二、妊娠合并特发性血小板减少性紫癜 | 364 | 八、其他感染 | 402 |
| 三、遗传性止血缺陷性疾病 | 364 | 九、处理原则 | 402 |
| 四、妊娠合并再障或妊娠合并造血系统 恶性肿瘤 | 365 | 第十六节 输血与出血 | 403 |
| 第九节 免疫病与出血 | 366 | 一、原发病的出血 | 403 |
| 一、血管免疫性病变与出血 | 366 | 二、输血所致出血 | 404 |
| 二、血小板免疫性病变与出血 | 369 | 第十七节 生物毒素和理化因素与出血 | 410 |
| 三、凝血因子和抗凝因子免疫性病变与 出血 | 373 | 一、生物毒素所致出血 | 410 |
| | | 二、电离辐射所致出血 | 413 |
| | | 三、职业中毒所致出血 | 416 |

绪 论

一、出血病发展史

3 000 年前在《黄帝内经》已有出血的叙述。2 300 年前古希腊医师希波克拉底(Hippocrates, 约前 460~前 377)描述了黑粪的患者,并发现一妇女鼻出血与月经的关系:鼻出血停止后月经出血,而鼻出血时月经停止。

公元 2 世纪,根据宗教礼仪需给男孩做包皮环切术,其中有因手术出血而致死者,而且同一母亲的第二个、第三个儿子都会因为做这种手术出血而死。同时,还注意到异父同母的男孩也会出现上述同样的现象。16 世纪,已经认识到这种出血病是由女性传递。1720 年, Petit 指出血液凝块可以止血。1828 年, Hopff 观察到家族性男性出血患者血液凝固性低,并首次应用“Hemophilia”一词来命名这种疾病。Hemophilia 是“亲血爱血”之意,在中国被译为“血友病”。1830 年, Otto 已经明确指出血友病是男性发病女性传递。10 年后, Hay 描述一个血友病家族 7 代成员的遗传图。对于血友病的发病原因,在 19 世纪前众说纷纭:有人认为是由于血管异常所致; Howell 和 Klinger 认为是由于凝血酶原缺乏所致;在发现血小板后,有人认为是由于血小板的凝血活酶缺乏所致。1896 年, Wright 发现血友病患者凝血时间延长;1927 年, Frank 发现用缺凝血酶原的血浆可以纠正血友病患者凝血时间延长;1936 年, Patek 等发现抗血友病球蛋白;1947 年, Pavlovsky 报道血友病患者输注另一血友病患者的血液可以纠正其凝血时间延长;1952 年, Schulman 和 Smith 报道两例血友病患者的血液可以互相纠正凝血时间延长,同时经硫酸钡吸附的正常血浆也可纠正其中一位血友病患者凝血时间延长,而另一位则不能被纠正。因此,将“经典的”血友病分为两型。后者被认为缺乏血浆凝血致活酶成分(PTC, 因子 IX), 以一位血友病患者的姓命名此病为“Christmas 病”, 即今称的“血友病 B”;前者血友病被称为“血友病 A”。

在 19 世纪前对凝血过程也有深入认识。1687 年, Malpighi 发现血块中的纤维;1879 年, Hammarsten 用饱和氯化钠从血浆中分离出纤维蛋白原;1891 年, Pekelharing 证实此前所推测的血浆中存在凝血酶原,并用硫酸镁处理血浆得到不能引起纤维蛋白原凝固的组分,而当加入钙激活此组分时,它可以使纤维蛋白原凝固。早在 1875 年, Hammarsten 已经发现,凝血速度和纤维蛋白形成量与钙浓度有关;1890 年, Arthus 令人信服地证明钙对凝血是必要的;1845 年, Buchanan 观察到各种组织可加速凝血,这种组织或组织液的活性长期来被称为“凝血活酶”或“凝血激酶”,它的作用是在钙的协同下,将凝血酶原转变为凝血酶。根据上述发现,1905 年, Morawitz 提出经典的“四因子学说”凝血理论,即凝血过程由纤维蛋白原、凝血活酶、钙和凝血酶原的相互作用而完成。1935 年, Quick 报道他建立的一期法凝血酶原时间,为因子 V 和因子 VII 的发现创造条件。1953 年, Biggs 发表凝血活酶生成试验,促进血友病及其相关疾病的诊断。但是,这一方法比较繁琐不易操作。其后逐渐出现凝血活酶时间、部分凝血活酶时间和激活的部分凝血活酶时间(APTT)的测定方法。凝血理论的建立和凝血试验方法的发展推动临床工作者发现新类型的出血病。此外,1882 年, Bizzozero 确认血小板和血小板栓子的形成;1889 年, Hayem 确定血小板在止血中的作用;1906 年, Wright 发现血小板来源于巨核细胞。自从发现血小板后,人们便将出血病分为凝血缺乏和血小板减少两大类。现将各种出血病的发现分述如下:

凝血因子缺乏所致出血病

血友病 A 和血友病 B 被确立后,陆续发现凝血因子 XI 和凝血因子 X 等缺乏。

1953 年, Rosenthal 在两姐妹及其叔父发现类似血友病的出血病。其缺乏为血浆凝血活酶前质(PTA)缺乏,当时也被称为“血友病 C”,目前称为“因子 XI 缺乏症”。它通过常染色体遗传,出血也较

轻,但是,凝血时间延长,血浆中因子 VIII 和 IX 正常。

家族性无纤维蛋白原血症

1920年,Reabe和Salomon报道一例9岁男孩患者出血倾向,出血时间为48h,血液不凝,用盐析法和加热56℃均不能出现纤维蛋白原,若将正常纤维蛋白原加入其血中则血液可迅速凝固。1971年,Girolami综述这一罕见的出血病,它出现于两性,杂合子者无症状,不少患者父母亦受累,而低纤维蛋白原血症较无纤维蛋白原血症常见,其出血症状较轻。

凝血酶原缺乏

1947年,Quick报道一例男性患者凝血酶原时间16s,其姐和母亲的凝血酶原时间也与其相同,当时诊断为低凝血酶原血症,但患者无出血。1967年,Quick和Hassey报道另一患者凝血酶原浓度为正常的6%,患者有出血,其6个同胞也有出血。

因子V缺乏

1944年,Owen报道一例29岁女性患者从3岁起有鼻出血,全血凝固时间70min,凝血酶原时间58s,出血时间正常,患者有鼻出血,瘀斑和月经增多,氢氧化铝吸附血浆可以纠正延长的凝血酶原时间。因而排除凝血酶原缺乏,而是缺乏另一种可影响凝血酶原时间的物质,Owen将这种物质命名为“因子V”,并将此病称为“副血友病”。同时,Owen还认为,因子V系无活性的前体,因此,称其被激活的产物为“因子VI”。

因子VII缺乏

1947年,Owen报道在血浆中存在一种对凝血酶原转变为凝血酶有重要作用的因子,当时给狗服用双香豆素显示这种因子的存在。1954年,Owen报道一个家族缺乏这种因子,表现为凝血酶原时间延长和出血,出现于两性。此前,1951年,Alexander等曾报道第1例因子VII缺乏患者。

因子X缺乏

1957年,Hougie等观察一例36岁男性患者有经常鼻出血和血肿的病史,凝血时间14min,凝血酶原时间85s,血浆中凝血酶原为正常的86%,最初被认为是因子VII缺乏,但是,与Alexander报道的患者血浆可相互纠正,显示不是缺乏因子VII。此外,用蝮蛇毒代替凝血活酶也不能使其凝血酶原时间恢复正常。但是,蛇毒可使因子VII缺乏的血浆凝血酶原时间恢复正常。这位患者为Stuart先生,其后被称为Stuart因子的凝血因子几乎为零。在Hou-

gie等报道之前,1956年,Telfer等也曾报道一例相似出血倾向女性患者Prower,遂将这种凝血因子缺乏所致出血称为“Stuart-Prower因子缺乏”,即“因子X缺乏”。

因子XII缺乏

1955年,Ratnoff和Colopy在患者Hagemen的血浆中观察到类血友病异常,即部分凝血活酶时间延长而凝血酶原时间正常,但是,Hageman没有出血表现。对这一缺乏的因子称为“Hageman因子”,即“因子XII”。

激肽释放酶原缺乏

1965年,Hathaway等发现一例女孩Fletcher患者有凝血时间和部分凝血活酶时间延长,凝血酶原时间正常。她的血浆能被XI和XII因子缺乏的血浆纠正,没有出血表现,因此,将其称为“Fletcher因子缺乏”,这一因子现今被称为“激肽释放酶原”。

高分子量激肽原缺乏

1975年,数位作者几乎同时报道另一种因子缺乏,但是,无出血表现。按其家族姓氏分别为Fitzgerald因子(Waldmann等)、Williams因子(Comman等)和Flaujeac因子(Wuepper等),即“高分子量激肽原缺乏”。

因子XIII缺乏

1960年,Duckert等报道一例男孩患者在出生10d后有脐带出血,切口出血数星期而且切口愈合后的瘢痕与众不同,此种凝血因子称为“纤维蛋白稳定因子”,即“因子XIII”。

凝血因子联合缺乏

获得性的多因子缺乏所致凝血因子的缺乏并不少见,但是,遗传性凝血因子联合缺乏比较少见,除因子V与因子VIII联合缺乏外,其他因子联合缺乏更为罕见。但是,遗传性凝血因子联合缺乏也有报道,见表1。

表1 遗传性凝血因子联合缺乏症

| 病 名 | 作 者 | 报道年代 |
|--------------------|-----------------|------|
| 因子V和因子VIII缺乏 | Oeri等 | 1954 |
| 因子VIII和因子I缺乏 | Owen等 | 1979 |
| 因子VIII和因子VII缺乏 | Constandouladis | 1958 |
| 因子VIII和因子IX缺乏 | Ingram等 | 1956 |
| 因子VIII和因子XI缺乏 | Grasso和Quints | 1956 |
| | Lian等 | 1976 |
| 因子VIII、因子IX和因子XI缺乏 | Angelopoulos等 | 1964 |

续表

| 病 名 | 作 者 | 报道年代 |
|---------------------------------|-------------------|------|
| 因子 II、因子 VII、因子 IX 和因子 X 缺乏 | McMillan 和 Robert | 1966 |
| 因子 II、因子 VII、因子 IX、因子 X 和 PC 缺乏 | Samama 等 | 1983 |
| 因子 VII 和因子 VIII 缺乏 | Constandouladis | 1958 |
| 因子 VII 和因子 IX 缺乏 | Bell 和 Alton | 1955 |
| 因子 VII 和因子 X 缺乏 | Kroll 等 | 1964 |
| 因子 VII、因子 IX 和因子 X 缺乏 | Newcomb 等 | 1956 |
| 因子 IX 和因子 XI 缺乏 | Soff 等 | 1981 |
| 因子 XII 和因子 XIII 缺乏 | Hanna 等 | 1970 |

除凝血因子缺乏外,还可出现遗传性凝血因子功能障碍,即血浆中存在凝血因子,但是,没有功能。因此,仅仅测定因子的功能不能区分凝血因子减少和凝血因子功能异常。凝血因子功能异常的疾病有:

功能异常的纤维蛋白原血症

1958年,Imperato和Dettori报道一例患出血病的女孩同1964年Menache报道第一例遗传性功能异常纤维蛋白原血症,他们的血液不能被凝血活酶和爬虫酶引起凝固。后来陆续发现不同类型的功能异常的纤维蛋白原,如纤维蛋白原A肽释放障碍、纤维蛋白聚合受损等功能异常的纤维蛋白原血症。患者的临床表现也各异,有出血表现、无症状和血栓倾向等。

功能异常的凝血酶原血症

1955年和1962年,Quick观察到的凝血酶原时间延长的患者常被认为是低凝血酶原血症。1978年,Owen发现他们有功能异常的凝血酶原。

其他凝血因子也有功能异常者,见表2。

表2 功能异常的凝血因子缺乏症

| 异常因子 | 作 者 | 报道年代 |
|---------|----------------------|------|
| 因子 V | Chiu 等 | 1983 |
| 因子 VII | Goodnight 等 | 1971 |
| 因子 VIII | Hoyer 和 Breckenridge | 1968 |
| 因子 IX | Robert 等 | 1968 |
| 因子 X | Denson 等 | 1970 |
| 因子 XI | Ragni 等 | 1985 |
| 因子 XII | Saito 等 | 1981 |
| 因子 XIII | Soria 等 | 1970 |
| 激肽释放酶原 | Saito 等 | 1981 |
| 抗凝血酶 | Sas 等 | 1974 |
| 纤溶酶原 | Aoki 等 | 1978 |

1926年, Eric von Willebrand 报道一例“遗传性假血友病”,其家族来自 Åland 岛,这一家族 66 名成员中有 23 名出血, 16 名女性, 7 名男性, 后称为“von Willebrand 病”, 还曾被称为“遗传性类血友病紫癜”、“慢性血小板无力症”、“血小板病性紫癜”等。1953 年, 发现 von Willebrand 病也缺乏因子 VIII。1972 年, Owen 和 Wagner 将这种患者的抗血友病球蛋白分为两部分: 小的组分具有凝血活性, 即因子 VIII; 大的组分是由分子量达数百万的多聚体组成, 即 von Willebrand 因子。von Willebrand 因子没有凝血活性, 但是, 与血小板栓子形成和止血有关, 在文献中曾将其称为“因子 VIII 相关抗原”。这种命名实际上是不确切的, 因子 VIII 由肝脏合成, 其基因在性染色体(X 染色体), 而 von Willebrand 因子由内皮细胞合成, 其基因在常染色体。但是, 两者关系密切。1979 年, Owen 发现若血液中没有 von Willebrand 因子, 肝脏便不能正常合成和释放因子 VIII, von Willebrand 因子在循环中起运送和保护因子 VIII 的作用。von Willebrand 病可分为多种类型, von Willebrand 因子在不同类型的 von Willebrand 病中的改变不同。1971 年, Howard 和 Firkin 观察到瑞斯托霉素在 von Willebrand 病患者引起的小血小板聚集, 在不同类型患者可表现为增高、正常或减低。

血小板的遗传性出血病

1896 年, Hayem 认为, 血小板减少症有三个特点, 即出血、出血时间延长和血块回缩不良。1925 年, Frank 确认这种观点, 但是, 他又指出这三个特点也可出现在血小板数正常的患者。

血小板膜的异常

Glanzmann 血小板无力症: 1918 年, Glanzmann 报道一家族出血病为遗传性出血性血小板无力症。其特点之一是血块回缩不良, 而且出血时间长和血小板不能正常聚集。后来, 陆续发现患者血小板膜糖蛋白 IIb 和 IIIa 缺乏(1977 Phillips 和 Agin; 1978 Nurden 和 Caen)和血小板不能与纤维蛋白原相互作用(1979 Bennett 和 Vilaire; 1979 Mustard 等; 1980 Coller)。这些实验结果解释了上述临床现象。

Bernard-Soulier 综合征: 1948 年, Bernard 和 Soulier 报道一新生儿在出生 15 d 即有出血。患者的小血小板巨大, 出血时间延长, 血小板减少。这种疾病是由于血小板膜糖蛋白 Ib 缺乏而引起的。本病

的血块回缩正常。

血小板内涵的异常

贮存池病:1969年,Weiss等报道一个家族中6名成员血小板中致密颗粒的二磷酸腺苷减少,因而导致血小板聚集不良。

血小板分泌障碍:1972年,Holmsen和Weiss报道血小板分泌障碍。

血小板形态异常

Wiskott-Aldrich综合征:1937年,Wiskott和1954年,Aldrich报道了这种与性染色体有关的出血病有微小的血小板和湿疹样表现。

灰色血小板综合征:1971年,Raccuglia报道这种病血小板大而颗粒少,血小板减少,轻度出血,血小板聚集接近正常,其血小板 α 颗粒和内容(血小板第4因子、血小板衍生的生长因子等)缺乏。

May-Hegglin异常:1909年,May报道一例没有症状的青年女性患者,血小板减少、巨大血小板和粒细胞中有嗜碱包涵体。1945年,Hegglin报道同样的患者。本病常被误诊为特发性血小板减少性紫癜。

Epstein-Fechtner综合征:1972年,Epstein报道Alpor综合征的变异型,其血小板减少,巨大血小板和粒细胞嗜碱包涵体。此种包涵体与May-Hegglin异常和中毒性Döhle小体结构在光学显微镜下相似,但是,在电镜下,则显示结构不同。

获得性出血病:由于后天原因可发生凝血因子减少、凝血因子抑制物、血小板减少,而弥散性血管内凝血可伴有血小板减少、各种凝血因子减少和纤溶亢进。

弥散性血管内凝血(DIC):1947年,Schneider复习大量文献并发现胎盘提取液的毒性物质是凝血活酶。他认为,妊娠的毒血症是由于吸收了胎盘的毒素。其后他将这一发现解释前置胎盘的出血素质,陆续报道DIC可并发于休克、感染性疾病、病理产科、恶性肿瘤等。1969年,Owen还报道了慢性DIC。DIC是由于凝血过程激活后引起凝血因子消耗、血小板减少和纤溶亢进而发生的出血,是涉及临床各科较为常见的血液学问题。

获得性抗凝物:获得性抗凝血因子缺乏比较罕见,但是,也有报道。

纤维蛋白原:许多异常蛋白均可影响纤维蛋白形成。1959年,Pachter等首次报道Waldenström巨球蛋白血症并发止血障碍,1987年,McDonagh和Carrell报道多发性骨髓瘤患者有纤维蛋白形成的抑

制物,也有报道自身抗体抑制纤维蛋白单体聚合或 α 链的交联。

凝血酶原:1982年,Scully等报道在少数患者中可出现凝血酶原抗体,有些患者是系统性红斑狼疮。

因子V:1987年,Feinstein报道因子V抑制物。

因子VII:1970年,Perkins等在两例有IgG异常蛋白的患者发现因子VII抗体。

因子VIII:因子VIII抑制物较其他因子常见,可发生在血友病或非血友病患者。临床出血严重。在血友病中发生率约为21%~23%,大多数患者系接受替代疗法者。因子VIII抑制物也发生在支气管哮喘、青霉素过敏、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎等疾病中。

因子IX:因子IX抑制物比因子VIII者少见,在血友病B中约为1%~6%,而在非血友病B中也可出现。

因子X:1980年,Ness等在两例麻风病患者发现因子X抑制物。

因子XI和因子XII:系统性红斑狼疮、长期应用氯丙嗪(氯普马嗪)均可出现抑制物。

因子XIII:因子XIII抑制物可伴发于应用异烟肼、青霉素和苯妥英的患者。

von Willebrand因子:1974年,Sarji等报道 von Willebrand因子抑制物。

狼疮抗凝物

该抗凝物首先发现于系统性红斑狼疮并伴出血倾向(1948 Conley等),1972年,Feinstein和Rapaport称之为“狼疮抗凝物”。现已知它是抗磷脂抗体,也可出现于其他疾病。

获得性血小板功能异常:1987年,Carvallo和Rao将获得性血小板功能异常归纳如表3所示。

表3 获得性血小板功能异常

| | |
|----------------------|---------|
| 尿毒症 | 获得性贮存池病 |
| 骨髓增生性疾病 | 抗血小板抗体 |
| 急性白血病 | 肝病 |
| 异常蛋白血症 | 药物 |
| 获得性 von Willebrand 病 | 其他 |
| 体外循环 | |

特发性血小板减少性紫癜(ITP):1933年,Jones和Tocantins复习了ITP的历史,获知“紫癜”一词来自于紫鱼鳃的紫色染料。18世纪报道的许多紫癜,后来确定为过敏性紫癜。1886年,Denys和1895年,Hayem将血小板减少与紫癜联系起来。1951

年, Harrington 等在特发性血小板减少紫癜患者血液观察到血小板减少因子, ITP 存在血小板抗体, 抗体与血小板结合而被单核-巨噬细胞系统清除致循环中血小板减少。在下列疾病中也观察到血小板抗体:

DIC

菌血症和重度感染

Wiskott-Aldrich 综合征

肝病

血栓性血小板减少性紫癜

溶血性尿毒症综合征

系统性红斑狼疮

Graves 病

阵发性睡眠性血红蛋白尿

尿毒症

随着分子生物学、分子免疫学等发展, 20 世纪 80 年代以来对许多遗传性出血病和获得性出血病的发病机制和治疗方法有了进一步发展, 如在血友病 A 和血友病 B 已发现数百种基因突变, 应用基因重组技术可以生产因子 VIII、因子 IX 等用于替代疗法, 而且转基因疗法已开始试用于血友病的治疗。

中国在出血病的基础和临床也有不少进展, 20 世纪 60 年代中国一些单位建立了凝血活酶生成试验、血小板黏附试验等方法, 从而推动出血病的诊治。文献报道遗传性出血性毛细血管扩张症、ITP、血小板无力症、血友病等; 70 年代有关 DIC 的文献较多; 80 年代以来陆续报道各种凝血因子缺乏症及其基因分析、血小板无力症的分子生物学研究、血友病的基因疗法等, 应用中药治疗血友病、ITP 等也有报道。中国首次报道的遗传性凝血因子缺乏症列于表 4。

表 4 中国首次报道的遗传性凝血因子缺乏症

| 病 名 | 作者 | 报道年代 |
|--------------------------|----------|------|
| 无纤维蛋白原血症 | 王兰淑等 | 1984 |
| 凝血酶原缺乏症 | 陆道培等 | 1963 |
| 凝血因子 V 缺乏症 | 张威等 | 1993 |
| 凝血因子 VII 缺乏症 | 王鸿利等 | 1981 |
| 凝血因子 VIII 缺乏症 | 王振义等 | 1953 |
| 凝血因子 IX 缺乏症 | 王文林等 | 1981 |
| 凝血因子 X 缺乏症 | 王鸿利等 | 1981 |
| 凝血因子 XI 缺乏症 | 钱永忠等 | 1979 |
| 凝血因子 XII 缺乏症 | 姚福生等 | 2003 |
| 凝血因子 XIII 缺乏症 | 王鸿利等 | 1980 |
| 凝血因子 I 和凝血因子 V 联合缺乏症 | 朱康儿等 | 1993 |
| 凝血因子 VIII 和凝血因子 XI 联合缺乏症 | 武文漫、王鸿利等 | 2004 |

至今对出血病的发病机制、诊治方法虽然日臻完善, 但是, 并不完美, 如在临床上还时有疑难出血病出现, 在诊治方法上还有不少空缺。中国在这一领域的研究尚属薄弱, 有待发展。

二、出血病概述

出血病是由于参与止血作用的三因素(血管、血小板和凝血因子遗传性或凝血因子获得性异常)引起的疾病。凝血因子遗传性出血病是由于性染色体或常染色体基因缺陷造成的, 而凝血因子获得性出血病是伴发于原发病引起止血作用障碍而发生的。

血管因素异常

遗传性出血性毛细血管扩张症: 中国曾报道遗传性出血性毛细血管扩张症的家族。本病少见, 一个家族中其成员的病变部位相同, 若在内脏常常不易被发现。

过敏性紫癜: 亦称“亨许综合征”。是一种古老的疾病, 认为系自体免疫所致, 患者皮肤紫癜, 发生在肢体者紫癜呈对称性分布, 常伴发热, 胃肠型和肾型者可有腹痛、血尿等症状。

门诊中常见的鼻出血, 尤其是儿童鼻出血, 可能不是止血功能异常所致, 而是由于气候干燥引起鼻中隔血管丛破裂而出血。此种出血容易止血, 若是鼻出血不易止住, 则应考虑有无原发病。

对那些找不到原因主诉肢体紫癜(尤其下肢)的青年女性患者, 要考虑到其中有些人可能与月经周期有关。

血小板异常

血小板数量减少: 血小板数量减少最常见的是特发性血小板减少性紫癜, 它是自身免疫性疾病, 因有关此病的发病的精确发病机制尚不十分明了, 因此, 称为“特发性血小板减少性紫癜”; 而有些已发现抗原的血小板减少性紫癜, 称之为“免疫性血小板减少性紫癜”。两者的英文缩略语均为“ITP”, 应该予以区别。因为那些“特发性血小板减少性紫癜”患者, 虽然在他们的血液中也检测到血小板抗体, 但尚未发现其致病原因, 所以对这些患者的治疗甚为棘手; 而就免疫性血小板减少性紫癜患者而言, 只要避免接触抗原即可控制抗血小板抗体的产生而缓解症状。

骨髓异常伴发新生的血小板减少

此类血小板减少症见于以下一些疾病:
先天性巨核细胞生成低下

缺烧骨(TAR)综合征

缺肢畸形综合征

再生障碍性贫血

Trisomy 综合征

骨硬化病

先天性白血病

Fanconi 病

各种获得性原因引起血小板减少

此类原因引起的小血小板减少症见于以下一些疾病:

(一) 血小板破坏和(或)扣押增加

1. 免疫性血小板减少症

原发性:ITP、输血后紫癜

继发性血小板减少症:

感染:病毒、细菌、原虫

自身免疫疾病:系统性红斑狼疮、Evan 综合征

淋巴瘤

霍奇金病

癌症

药物:肝素、奎宁、奎尼丁、青霉素、地高辛、 α -干

扰素

2. 非免疫性血小板减少

弥散性血管内凝血(DIC)

Kasabach-Merritt 综合征

溶血性尿毒症综合征

血栓性血小板减少性紫癜

慢性溶血性贫血和血小板减少

先天性心脏病或获得性心脏病

脾功能亢进

体外循环

家族性嗜酸细胞性网状细胞增多症

(二) 血小板生成减少

再生障碍性贫血、Fanconi 全血细胞减少

骨髓浸润:白血病、转移瘤、多发性骨髓瘤、骨髓纤维化、组织细胞病、骨硬化病、感染

巨核细胞性血小板减少:酒精中毒、HIV-1、微小病毒、骨髓增生异常综合征(MDS)、抗体和 T 细胞抑制。

营养不良:铁、叶酸、维生素 B₁₂

药物或辐射:乙醇、保泰松、氯霉素、化疗药物

阵发性睡眠性血红蛋白尿症

其他:肝病、尿毒症、肾病、换血、多次输血、烧伤冻伤、甲状腺功能亢进或低下、脂肪栓塞、异体骨髓移植、移植物抗宿主病(GVHD)

血小板质量异常:血小板数正常,但是,血小板黏附功能、聚集功能等异常,它又可分为两种:

1. 遗传性血小板功能异常

血小板型血管性血友病

血小板无力症

巨大血小板综合征

贮存池病:致密颗粒缺乏、 α 颗粒缺乏(灰色血小板综合征)、因子 V、Quebec 分泌障碍

2. 获得性血小板功能异常

药物(右旋糖酐、阿司匹林等)

尿毒症

肝病

血小板被激活:心血管病、周围血管病、脑卒中

异常蛋白和抗体:自身免疫疾病、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症

血液病:骨髓增生性疾病、骨髓增生异常综合征(MDS)、白血病、珠蛋白生成障碍性贫血(地中海贫血)

感染:传染性单核细胞增多症、HIV、菌血症

DIC

其他:维生素 B₁₂、维生素 E、锌缺乏,无丙种球蛋白血症,糖原病

血小板功能异常最常见的是药物引起的。药物抑制血小板功能可以减少心脑血管血栓性疾病的发生,在经皮血管内冠状动脉成形术(PTCA)和溶栓疗法时常使用抑制抗血小板功能药物,如阿司匹林、抵克力得、玻力维、Abciximab 等来预防血栓形成,但是,这类药物的使用也增加发生出血的危险。

血管性血友病:血管性血友病可出现于两性,属常染色体遗传。血管性血友病既有血管异常和血小板异常所致者,又有凝血因子异常所致者。临床症状表现为皮肤黏膜出血和外伤后出血;有的患者是在小手术时出血不止而被发现的。此病在中国发病率不详。已知血管性血友病因子是由内皮细胞和巨核细胞合成,血管性血友病是由于血管性血友病因子质或量异常所致。临床可分三型: I 型、II 型(IIA、IIB、IIN、IIM)和 III 型。而血小板型假血管性血友病是因血小板的血管性血友病因子受体(糖蛋白 I b)突变而自发地结合血浆中的血管性血友病因子使血管性血友病因子多聚体被从循环清除

而致血友病因子缺乏而致出血者。治疗本病需输注正常血小板。血管性血友病因子也有获得性异常者,可见于系统性红斑狼疮、硬皮病、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等产生抗血管性血友病因子自身抗体的疾患,此外,也可见于 Wilms 瘤、甲状腺功能低下、先天性心脏病等。

凝血因子异常

参与凝血过程的 12 个凝血因子除因子 III 外,均有遗传性和获得性缺陷。

最常见的遗传性凝血因子异常是因子 VIII 缺乏(血友病 A)和因子 IX 缺乏(血友病 B),两者都是 X 染色体基因突变所致。它可以表现为因子 VIII 活性(FVIII : C)和抗原(FVIII : Ag)都减低;也可 FVIII : C 减低而 FVIII : Ag 正常者。其基因突变形式至今已有数百种。根据 FVIII : C 减低可分为三型:重型(FVIII : C 小于 1%),中型(FVIII : C 1%~5%)和轻型(FVIII : C 5%~25%)。重型 FVIII : C 减低者常表现为“自发的”肌肉关节出血;中型患者肌肉关节出血多在轻度外伤以后;轻型患者多表现在外伤或手术时发生血肿或伤口渗血。血友病 B 的临床表现和遗传特点与血友病 A 相似,但是,发病率比血友病 A 低。血友病为男性发病,女性带病;也有女性患者,非常少见。目前,有效的治疗血友病出血的方法是替代疗法。

其他凝血因子遗传性缺乏罕见,而且因子 XII、激肽释放酶原和高分子量激肽原的缺乏虽有凝血试验的异常,但是,无出血表现。

同一患者出现数种凝血因子联合缺乏也有报道,如因子 VIII 和因子 V,因子 VII 和因子 IX,因子 II、因子 VII、因子 IX 和因子 X 等。

其他凝血因子缺乏症尚有遗传性无纤维蛋白原血症和异常纤维蛋白原血症,前者罕见而后者常被漏诊。异常纤维蛋白原血症可有三种临床表现,即无症状、出血和血栓形成,此病在中国尚未见报道。

获得性凝血因子抑制物中比较常见的是因子 VIII 抑制物,在重型血友病 A 中发生率为 21%~23%。中国血友病患者使用血液制品较少,因此,发生率较低,但是,无精确统计。在非血友病中,因子 VIII 抑制物可见于自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、青霉素反应等,但是,也有无原发病的个体,如产后母亲和老年人。在重型血友病 B 中因子 IX 抑制物发生率为 1%~6%;因子 XI 抑制物和因子 V 抑制物等均极为罕见。

维生素 K 缺乏引起出血在 1929 年已被发现。目前,已知依赖维生素 K 的凝血因子和抗凝因子有凝血因子 II、VII、IX、X 和抗凝因子蛋白 C、蛋白 S、蛋白 Z。在新生儿和婴儿可见到三种类型维生素 K 缺乏性出血(HDN);早期 HDN 出现于出生 0~24 h;典型 HDN 出现于出生 1~7 d;迟发 HDN 出现于出生 2 星期~6 个月。维生素 K 缺乏也可出现于儿童和成人,可伴有出血或无出血。因此,有出血倾向时应考虑维生素 K 缺乏的可能性。

在急性肝病或慢性肝病中出血是常见的临床问题。肝病时凝血因子和纤溶系统因子合成障碍,肝脏单核-巨噬细胞系统清除激活的凝血因子能力减低,出现血小板减少和质量缺陷,因此,可有体表和脏器的出血。

弥散性血管内凝血(DIC):DIC 是一个病理生理过程,其特征为止血系统全部激活导致广泛的血栓,在微血管中微血栓形成并消耗血小板和凝血因子。这一过程可以迅速出现或缓慢发生,伴有不同方式的表现,严重者可引起广泛出血、器官功能衰竭和溶血。急性 DIC 有止血成分(凝血因子、血小板……)减低;慢性 DIC 凝血因子水平正常甚至升高。DIC 的原发病有感染、肝病、恶性肿瘤、白血病、休克、病理产科等。临床各科工作者应警惕 DIC 的可能性。对 DIC 的诊断和治疗是否及时决定患者的命运。

三、出血病特征

出血症状是临床常见的症状,尤其在血液病中出血是三大症状之一(贫血、发热和出血)。有些血液病患者的第一主诉是出血。出血症状表现为鼻出血、牙龈出血、皮肤出血点、瘀斑、内脏出血、关节出血、肌肉出血等。肌肉和内脏的出血或血肿可能被误诊。如肠胃型的过敏性紫癜可表现为急腹症,颅内出血可表现为昏迷等神经症状,而肌肉血肿可出现肢体麻木或缺血症状。

临床上,有出血表现不一定是出血病,出血病是由于参与止血作用的相关因素遗传性或获得性异常引起的,而止血功能正常发生于血管或组织损伤所致出血者,不是出血病,如食管静脉曲张、胃溃疡、子宫功能性出血等。

遗传性出血病一般有家族史,应该详细询问患者;对其出血症状的出现和变化也应该了解。轻型血友病患者和血管性血友病患者常是由于手术或外

伤发生出血不止来就诊的。这类患者往往是小手术(如扁桃体摘除术、阑尾切除术或拔牙)后出血不易止。有些患者经输血而缝合伤口,但是,次日伤口发生血肿,这是由于手术者不了解血友病患者的出血特点引起的,对这类患者应该每日输注其缺乏的凝血因子直至伤口一期愈合;也有重型血友病患者以关节畸形或关节肿痛为第一主诉就医的,这类患者大多为儿童或青年人。

遗传性出血病中血小板功能缺陷,由于其血小板数正常,凝血检测正常,若是不能进行血小板聚集试验等血小板功能检测也会被漏诊。

获得性出血病与遗传性出血病在出血症状上并无明显区别,但是,其无家族史有原发病或诱因。可寻典型的获得性出血病是弥散性血管内凝血,它的出现涉及凝血、血小板和纤溶系统的紊乱,且有明确的原发病。

目前,还可能遇到一些有出血症状的个例,但是,现有的检测方法不能发现其发病原因,这可能意味着在出血、止血机制的研究上尚有遗缺,尤其是血管及其支持组织在止血中的作用尚需进一步深入

研究。

(李家增)

参 考 文 献

1. Owen CA, A history of blood Coagulation, Rochester, Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2001
2. Colman RW, Hish J, Marder VJ, Salzman EW(eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principle and Clinical Practice, 4th. ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2001
3. Goodnight SH, Hathaway WE (eds): Disorders of Hemostasis & Thrombosis 2nd ed, New York, McGraw-Hill, 2001
4. Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM eds: Consultative Hemostasis and Thombosis, Philadelphia; W. B. Saunders Company, 2002
5. 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等主编. 邓家栋临床血液学. 上海:上海科学技术出版社,2001
6. Bick RL, ed. Disorders of Thombosis & Hemostasis, Clinical and Laboratory Practice, 3rd ed Philadelphia; Lippincott Willams & Wildins, 2002
7. 李家增,王鸿利,王兆钺,等主编. 血栓与出血的诊断及治疗,上海:上海科技教育出版社,2003

第一章 正常止血功能

第一节 总论

止血功能是机体阻止血液从血管流出的功能。在临床上,一旦血管受到损伤,止血功能便发挥作用阻止出血。止血过程涉及以下步骤:

1. 血管壁及其支持组织的相互作用。
2. 循环中血小板与血管受损伤处相互作用。
3. 凝血过程启动并形成纤维蛋白。
4. 抗凝系统和纤维蛋白溶解系统对凝血的调节。
5. 出血停止后受损处的修复。

血管损伤后,其内皮细胞被破坏暴露出组织因子和胶原,通过血管性血友病因子(vWF)和纤维蛋白原的介导,血小板发生黏附和聚集形成血栓子,血栓子为凝血反应提供了物质基础。此外,组织因子与凝血因子 VII 结合而启动凝血过程,通过一系列的酶反应生成凝血酶。

凝血酶和其他刺激物激活血小板,导致血小板在其表面上暴露出负电荷的磷脂(磷脂酰丝氨酸等),这有利于凝血因子在这一表面上反应,因而进一步加速凝血酶的形成。凝血酶使纤维蛋白原变为纤维蛋白并由因子 XIII 使其交联。

凝血过程受抗凝系统调节,抗凝系统包括抗凝血酶、凝血酶调节蛋白、组织因子途径抑制物和蛋白 C-蛋白 S 系统,随后,凝血块通过纤溶系统形成的纤溶酶而使之溶解,而伤口修复过程继续进行。以下分别讨论止血过程的各个阶段。

一、血 管

血管是一个循环的、无裂隙的系统,它能使血液保持为溶胶状态(液体状态)循环全身,保持机体的生理状态。在血管破裂并丢失血液时,血小板和凝血系统可以暂时封闭血管的裂缝直至由血管壁的细胞永久性修复这一裂缝。

血管由内层(即内皮和内皮下基膜)、中层(即平滑肌细胞及其间质)和外层(成纤维细胞及其间质)组成。血管具有止血和防止出血,以及预防血栓形成的特性。中层和外层对血管提供机械性加强,并使血管能够收缩或扩张;内皮下基膜含有数种内皮细胞衍生的蛋白质[胶原、微纤维、层素(laminin)、血小板凝血酶敏感蛋白、纤维连接蛋白(fibronectin)、弹力蛋白、玻璃结合蛋白(vitronectin)和血管性血友病因子(vWF)],这些蛋白为血小板和白细胞与血管结合提供结合点。

血管具有通透性、脆性和血管收缩三种特点。若是血管通透性增加,血液可漏出血管而出现出血点、紫癜甚或瘀斑;脆性增加可出现出血点和紫癜,尤其是皮肤和黏膜的大瘀斑,而且有深部组织严重出血的危险;血管收缩可造成部分血管或整个血管闭塞缺血,甚至有血栓形成。血管受局部条件(温度、pH、PCO₂)、神经(自主神经系统)和体液(Epi、NorEpi、ADP、激肽、FDP)的控制。其中最主要是受体液的控制。介导血管收缩的体液控制的成分主要来自血小板的释放,包括肾上腺素(Epi)、去甲肾上腺素(NorEpi)、二磷酸腺苷(ADP)、激肽和血栓烷(TXA₂)。此外,纤维蛋白降解产物(FDP)也参与血管收缩机制。

血管内皮和内皮下基膜的特点是,内皮可被组胺、激肽、5-羟色胺(5-HT)和血栓烷激活而引起血管收缩;内皮下基膜可黏附和激活血小板,激活因子 XII、因子 XI,内皮细胞是合成 vWF、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)、组织因子途径抑制物(TFPI)、组织因子(TF)、前列腺素(PGI₂)和蛋白 C 激活剂和抑制物的部位,还发现它可释放 P 选择素。

白细胞介素-1(IL-1)、内毒素、机械性损伤和补体可引起上述成分的释放;反之,肿瘤坏死因子(TNF)可抑制其释放。

内皮细胞不断分泌一氧化氮(NO),可松弛平滑肌细胞和扩张血管。在凝血酶、TNF 和 IL-1 等成分作用下,内皮细胞可分泌内皮素-1。内皮素-1可引起血管收缩、吸引白细胞和血小板。内皮素-1与凝血酶