

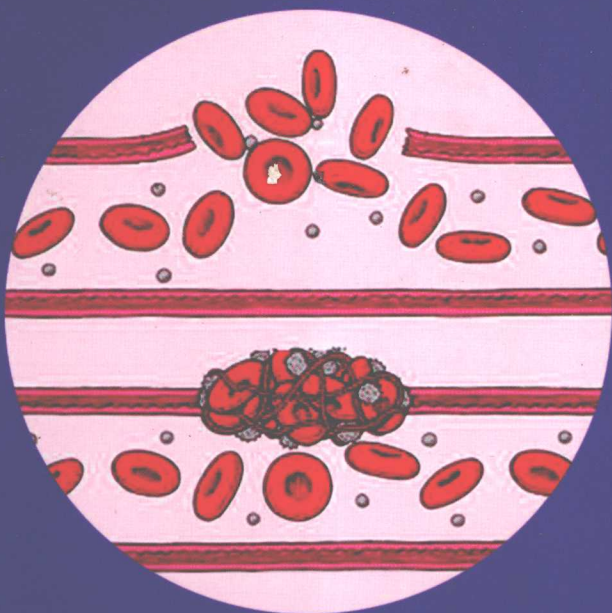
小儿血液病系列丛书

总主编 沈柏均 顾问 傅曾矩

小儿 出血性疾病

Hemorrhagic
Disorders
in Children

王红美 主编



山东大学出版社

小儿性染色体异常疾病

2000 2001 2002 2003

小儿 性染色体异常

性染色体异常疾病
性染色体异常疾病
性染色体异常疾病

2000 2001 2002 2003

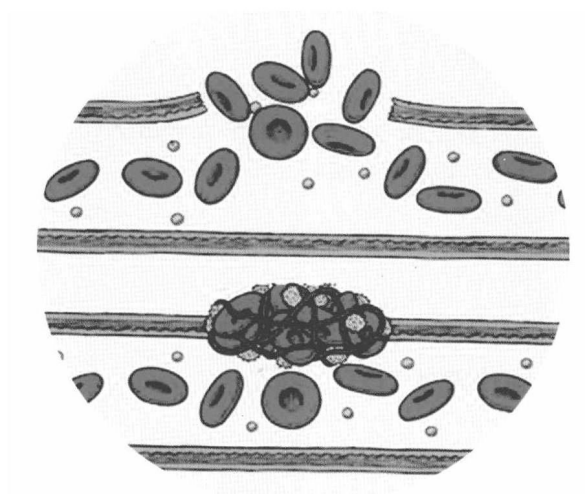


2000 2001 2002 2003

小儿血液病系列丛书

总主编 沈柏均

顾问 傅曾矩



小儿出血性疾病

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

小儿出血性疾病/王红美主编. —济南:山东大学出版社,2009.4

(小儿血液病系列丛书/沈柏均主编)

ISBN 978-7-5607-3830-7

I. 小…

II. 王…

III. 小儿疾病—出血性疾病—诊疗

IV. R725.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 044181 号

山东大学出版社出版发行

(山东省济南市山大南路 27 号 邮政编码:250100)

山东省新华书店经销

山东新华印刷厂德州厂印刷

787×1092 毫米 1/16 38 印张 2 插页 878 千字

2009 年 5 月第 1 版 2009 年 5 月第 1 次印刷

定价:98.00 元

版权所有,盗印必究

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社营销部负责调换



总主编 沈柏均简介

沈柏均，男，1936年9月生，浙江上虞市人，1961年毕业于山东医学院医疗系，在山东大学齐鲁医院儿科工作至今。现任山东大学齐鲁医院教授、主任医师、博士生导师，山东省脐带血造血干细胞库主任，济南市儿科医学研究所顾问。期间于1976~1978年参加坦桑尼亚医疗队，1978年获外经部援外先进工作者称号；1981~1986年在澳大利亚墨尔本皇家儿童医院任访问学者，并兼任墨尔本留学生联合会主席；1986年回国后开展造血干细胞基础研究与临床工作；1992年始享受国务院特殊津贴；1996年被评为山东省科技拔尖人才、博士生导师、山东省优秀教师。曾任中华医学会全国儿科学会委员、中国抗癌协会儿科委员会委员、山东儿科学会副主任委员、中国制冷学会山东低温医学学会主任委员、中国免疫学会山东分会副理事长等职。

从上世纪70年代起，沈柏均教授主攻小儿血液—肿瘤学，1970年在省内首先开展换血术。70年代末，率先开展胎儿骨髓象研究。1986年创建齐鲁医院低温医学研究室，配合临床进行造血干细胞移植术、人工受精、心脏瓣膜置换术等。1987年在省内首先开展自体骨髓移植术。1991年完成世界首例无血缘关系脐血移植术（《中华器官移植杂志》，1991，12：138），并应邀赴美国、加拿大及日本进行学术交流。这一成果被评为1993年国内医药科技十大新闻之一。沈教授首次提出了脐血移植HLA配型不如骨髓移植严格、多份脐血可混合移植等观点。1998年开始主持筹建山东省脐带血造血干细胞库。近十几年来承担国家自然科学基金项目3项，省部级项目4项；获省部级奖5项，获国家专利1项。1995年主编首部有关人类脐血的专著《人类脐血：基础与临床》；主编及参编《最新儿科手册》、《脑内移植》、《小儿血液病：基础与临床》等专著8部。其中，由天津科技出版社出版的《人类脐血：基础与临床》获北方10省市优秀科技图书一等奖。指导硕士研究生22名，博士研究生及博士后12名。



主编 王红美简介

王红美，女，医学博士，山东省立医院副教授，副主任医师，中国免疫学会终身会员，山东省微量元素科学研究会儿童健康专业委员会理事。1996年毕业于山东大学医学院临床医学系，获学士学位；1996~2001年师从沈柏均教授主攻儿童血液病和肿瘤专业，并获得医学博士学位。2001年进入山东省立医院小儿血液科从事临床与科研工作至今，期间曾于2003年在第一军医大学附属珠江医院学习儿童造血干细胞移植，在学习与工作期间积累了丰富的临床工作经验。主编及参编小儿血液病系列丛书《小儿出血性疾病》、《小儿红细胞疾病》、《小儿白细胞疾病》及《儿科常见病诊疗方法图解》、《儿科学学习指南》、《医学复习多选题系列——儿科学复习多选题》等著作6部。获山东省科学技术进步二等奖1项、三等奖3项，现承担卫生厅课题3项。近年来以第一作者在国家级核心期刊发表论文30余篇，其中中华级文章5篇。

《小儿出血性疾病》编委会

主 编	王红美			
副主编	赵 春	戴云鹏	张乐玲	鞠秀丽
	李爱敏	伊迎春	阴丽霞	李积涛
编 委	顾 艳	李志鹏	张丽萍	张爱萍
	张玉梅	李军华	孙爱玲	卢 霞
	邹旭明	王素兰	李修贵	赵 林
	祝 珺	王少超	任万华	葛 健

序言

在临床医学中,血液学的发展最为迅速,显然这与血液系统的特殊结构有关。与其他器官不同,各种血液细胞无论在骨髓内或血液中,均独立存在,且取材容易。人们可以从成熟的功能细胞一直到原始的干细胞,一一加以研究。就单个细胞而言,可以从细胞膜、细胞浆内的细胞器,直到细胞核的 DNA 结构,层层加以检测。因此,作为现代医学的标志性进展——分子生物学,首先是从血液学找到突破口的。面对如此迅速发展的现代医学及浩瀚的专业信息,博采众长、汲取精华、总结经验、著书立说一直是我们多年的夙愿。

四十年前,我校儿科教研室成立血液学专业时仅有寥寥数人,而山东省大多数基层医院尚无儿科血液专业。如今仅我校各教学医院儿科专业已有血液病床位 100 余张,并配有无菌层流室,儿科血液专业医师已有 30 余人。他们中的大部分具有硕士、博士学位,医学基础知识扎实,长期工作在临床及科研一线,积累了丰富的经验。在此基础上我们收集了大量国内外的最新进展资料,再结合长期积累的经验,利用业余时间编写了“小儿血液病系列丛书”。这本《小儿出血性疾病》就是其中之一。

本书共分两部分:总论和各论。总论部分重点介绍与止凝血有关的基础知识,从正常止血凝血机制,到与止血有关的器官、细胞及因子的功能和特点,直至抗凝系统和纤溶系统的组成及调控。此外,还汇集了小儿出血性疾病诊治的共性部分,如小儿出血性疾病的各种常用实验诊断方法、诊断步骤和思路,以及小儿出血性疾病的相关治疗技术,如止血药物治疗、替代治疗、基因治疗、血浆置换术、脾切除术等。各论部分则以疾病为主线,对小儿出血性疾病从病因、发病机制、临床表现、辅助检查到诊断防治,都作了更为详尽的介绍。

作为他们的导师,我们有幸应约审校和写序,从而享受了“先睹为快”的乐趣,颇感“青胜于蓝”的欣慰。因为特别专一的关系,此书增添了许多与小儿出血有关的新内容,不失为一本新而全的小儿出血性疾病参考书。也因为新而全的关系,又难免有些内容良莠不齐、新旧同存、深浅不一。另一方面由于时间有限,某些先进技术和少见疾病的收集介绍还不够详尽,需留待以后逐步完善。如能得到小儿血液界同道的高见,则更是感激不尽。

山东大学教授、博士生导师

傅曾矩 沈磊

2009 年 2 月于济南

前言

小儿出血性疾病是儿科临床一类较为常见的疾病,约占小儿所有血液病的三分之一以上,而以出血表现来就诊的小儿更多。近年来,随着分子生物学、免疫学、遗传学等的飞速发展,某些既往认为原因不明或无法确诊和治疗的小儿出血性疾病,如今已能得到正确诊断和早期治疗。由于小儿的生理特点,其出血原因、发病机理、诊治手段和预后与成人明显不同。而目前我国医学书籍中,尚缺乏详尽介绍小儿出血性疾病的专著。为此,我们大量参考近年出版的国内外专著及相关文献,并结合自己的临床经验编写了这本《小儿出血性疾病》,目的是为从事儿童血液病诊治的临床医生和相关工作者提供参考。

本书共分总论和各论两大部分,总论部分主要论述了正常小儿止血凝血机制,血管的结构和生理,巨核细胞和血小板的发生、发育和生理,凝血与抗凝血系统的组成及特点,纤维蛋白溶解系统的组成及调控,小儿出血性疾病的临床诊断和实验室评价,小儿出血性疾病的综合治疗等。旨在阐明小儿正常止血过程和止血机理,以及小儿出血性疾病的诊断思路和治疗原则,为理解各论内容打好基础。各论部分详细介绍了小儿各种出血性疾病的病因、发病机制、临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断、治疗及预后,重点突出常见病种,思路清晰,内容丰富而新颖,方便各级医师在临床上参考应用。

本书是在我的两位恩师傅曾矩教授和沈柏均教授的精心策划指导下完成的,他们渊博的知识、科学严谨的治学态度 and 无私奉献的高尚情操是我们永远学习的榜样。本书的出版还得益于我的师兄王晨先生的大力支持,在此表示衷心的感谢!

鉴于我们的经验、水平有限及时间仓促,书中可能有错误和疏漏之处,诚望各位前辈及广大读者不吝赐教。

王红美
2009年2月于济南

目 录

第一部分 总 论

第一章 正常止血凝血机制.....	(3)
第一节 生理止血过程.....	(3)
第二节 血管因素在止血过程中的作用.....	(6)
第三节 血小板因素在止血过程中的作用.....	(7)
第四节 凝血因子在止血过程中的作用.....	(9)
第二章 血管的结构和生理	(18)
第一节 血管的分类、结构及功能.....	(18)
第二节 血管内皮细胞的生物学作用	(24)
第三章 巨核细胞和血小板的发生、发育和生理.....	(29)
第一节 巨核细胞的发育及调控	(29)
第二节 血小板的结构和生理	(35)
第三节 血小板的功能	(47)
第四章 凝血与抗凝血系统的组成及特点	(56)
第一节 凝血因子的组成及特点	(56)
第二节 抗凝因子的组成及特点	(65)
第三节 血液凝固过程及调控	(73)
第四节 抗凝系统	(77)
第五章 纤维蛋白溶解系统	(81)
第一节 纤溶系统的组成	(81)
第二节 纤溶过程及调控	(84)

第六章 小儿出血性疾病的临床诊断和实验室评价	(88)
第一节 病史采集及体格检查特征	(88)
第二节 常用实验室检查及临床评价	(92)
第三节 诊断步骤及思路	(118)
第七章 出血性疾病的治疗	(129)
第一节 治疗原则	(129)
第二节 止血药物治疗	(132)
第三节 替代治疗	(154)
第四节 成分输血治疗	(165)
第五节 基因治疗	(186)
第六节 血浆置换术	(196)
第七节 脾切除术	(202)
第八节 造血干细胞移植术	(216)

第二部分 各 论

第八章 小儿出血性疾病的分类	(237)
第九章 血管因素所致出血性疾病	(244)
第一节 遗传性出血性毛细血管扩张症	(244)
第二节 爱—唐氏综合征	(250)
第三节 过敏性紫癜	(254)
第四节 感染性血管性紫癜	(262)
第五节 暴发性紫癜	(264)
第六节 药物性血管性紫癜	(267)
第七节 血管内压增高性紫癜	(268)
第八节 维生素 C 缺乏性紫癜	(269)
第九节 单纯性血管性紫癜	(274)
第十节 进行性色素性紫癜性皮肤病	(276)
第十一节 其他血管性紫癜	(277)
第十章 血小板数目异常所致出血性疾病	(280)
第一节 特发性血小板减少性紫癜	(280)
第二节 遗传性血小板减少性紫癜	(297)
第三节 药源性血小板减少症	(312)

第四节	感染性血小板减少性紫癜·····	(319)
第五节	特发性血小板减少性紫癜伴获得性溶血性贫血·····	(321)
第六节	结缔组织病引起的自体免疫性血小板减少症·····	(322)
第七节	血管瘤—血小板减少综合征·····	(325)
第八节	获得性低巨核细胞性血小板减少性紫癜·····	(329)
第九节	输血后血小板减少性紫癜·····	(332)
第十节	血栓性血小板减少性紫癜·····	(333)
第十一节	溶血尿毒综合征·····	(339)
第十二节	周期性血小板减少症·····	(345)
第十三节	其他原因引起的小血小板减少症·····	(346)
第十四节	血小板增多症·····	(359)
第十一章	血小板功能异常所致出血性疾病·····	(372)
第一节	先天性血小板功能缺陷症·····	(372)
第二节	获得性血小板功能缺陷症·····	(391)
第十二章	凝血因子数量及质量异常所致出血性疾病·····	(405)
第一节	遗传性凝血因子异常·····	(405)
第二节	获得性凝血因子异常·····	(441)
第十三章	纤维蛋白溶解亢进所致出血·····	(461)
第一节	先天性纤维蛋白溶解亢进症·····	(461)
第二节	获得性纤维蛋白溶解亢进症·····	(464)
第十四章	病理性循环抗凝物质增多所致出血·····	(468)
第一节	凝血因子Ⅷ抑制物·····	(468)
第二节	其他凝血因子抑制物·····	(473)
第三节	肝素样抗凝物质·····	(479)
第四节	抗磷脂抗体与抗磷脂综合征·····	(480)
第十五章	复合性因素所致出血·····	(489)
第一节	弥散性血管内凝血·····	(489)
第二节	肝病性出血·····	(518)
第十六章	儿童易栓症·····	(523)
第一节	概 述·····	(523)
第二节	抗凝血酶缺乏症·····	(529)
第三节	蛋白 C 缺乏症 ·····	(530)

第四节	蛋白 S 缺乏症	(531)
第五节	其他少见的易栓症	(533)
第十七章	新生儿出血性疾病	(536)
第一节	概 述	(536)
第二节	血小板数目异常	(537)
第三节	凝血因子异常	(548)
第四节	新生儿弥散性血管内凝血	(559)
第十八章	各系统疾病与出血	(567)
第一节	心血管系统疾病与出血	(567)
第二节	呼吸系统疾病与出血	(570)
第三节	消化系统疾病与出血	(571)
第四节	泌尿系统疾病与出血	(574)
第五节	口腔疾病与出血	(576)
第六节	耳鼻喉疾病与出血	(577)
第七节	眼部疾病与出血	(577)
第八节	肿瘤与出血	(578)
第九节	感染与出血	(578)
第十节	化学物质中毒与出血	(580)
第十一节	虫蛇咬伤与出血	(582)
第十九章	各种治疗性操作与出血	(583)
第一节	外科手术与出血	(583)
第二节	体外循环与血液透析中的止血凝血异常	(585)
第二十章	中医对出血性疾病的认识和防治	(588)

第一部分

总 论

第一章

正常止血凝血机制

正常人具有复杂而完整的止血和凝血机制,人体正常止血功能主要依赖血管、血小板的质和量和血液凝固过程三个因素。其中任何因素或联合遗传性、继发性缺陷都会引起机体止血、凝血功能障碍,导致出血性疾病。

第一节 生理止血过程

正常人的小血管损伤后出血,数分钟后即自行停止,称为生理止血。生理止血过程主要包括三个时相,即血管收缩、血小板血栓形成和纤维蛋白凝块形成与维持。具体来说,微血管和小血管受伤破裂后,首先是初步止血,指微血管和小血管损伤后立即发生反应性收缩,若破损不大即可使血管封闭,但持续时间很短;其次,血管内膜损伤,内膜下组织暴露,可以激活血小板和血浆中的凝血系统,激活的血小板在血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)存在下黏附于血管内皮下暴露的胶原组织并聚集成团,形成一个松软的白色血栓以填塞伤口;几乎在同时,凝血系统被启动,使血浆中可溶的纤维蛋白原转变成不溶的纤维蛋白分子多聚体,并形成由纤维蛋白与血小板一道构成的牢固的红色血栓,有效地制止了出血。与此同时,血浆中也出现了生理的抗凝血活动与纤维蛋白溶解活性,抗凝和纤溶成分的存在有助于防止凝血酶和纤维蛋白形成的范围扩大,它能使止血局限于血管破损部位。在生理止血中,凝血、抗凝与纤维蛋白溶解相互配合,既有效地防止了失血,又保持了血管内血流畅通。

血管损伤后的正常止血反应分为三个时期:(1)血管止血期:受损血管收缩可一定程度上止血;(2)血小板止血期:为血小板黏附于暴露的内皮下纤维组织的立即反应,可有效地愈合一些小血管的破损;(3)血液凝固期:也称血液凝固,主要是血浆凝血因子的活化并形成纤维蛋白,加固初期止血,有助于防止较大血管破损引起的出血。这三期反应在时间上是相继发生而相互重叠的。各期反应分述如下。

1. 血管止血期

生理止血过程的第一期为血管止血期。血管受损破裂后,具有平滑肌的血管特别是小动脉、微动脉及毛细血管前括约肌首先发生自主神经反射性收缩,管腔变窄,血流明显减慢或阻断,出血减少甚至停止,并可使血小板易于在受损血管的局部黏附与聚集。

血管期的病理生理变化主要表现在:①血管受损伤引起反应性血管收缩;②血小板黏附于血管损伤部位,并释放 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2),进一步引起血管收缩;③血液流至血管外间隙,血管外压力增高,小血管被压闭。

2. 血小板止血期

生理止血过程的第二期 of 血小板止血期。此期血小板聚集形成血小板栓子(白色血栓),达到机械性堵塞的初步止血效果。

血管损伤后,血管内皮下胶原、微纤维、纤维连结蛋白和弹性蛋白等成分暴露。流经此血管的血小板被血管内皮下组织表面激活,立即黏附于损伤处暴露的胶原纤维上,微纤维也使血小板黏附,纤维连结蛋白则促进血小板黏附。一旦发生黏附,血小板的聚集过程也随即发生,聚集是指一些血小板相互粘连在一起的过程。聚集开始时,血小板由圆盘形变成球形,并伸出一些貌似小刺的伪足;同时血小板脱颗粒,即原来储存于致密颗粒内的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、 TXA_2 及血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)等活性物质被释放,进一步引起更多的血小板聚集,迅速形成松软的止血栓子。

血小板含有或表面吸附着多种活化物质,包括 5-HT、血小板因子(PF1、PF2、PF3、PF4)、血块回缩酶、抗纤溶酶等。其中:①5-HT 可引起血管收缩,并有抗肝素、抗纤溶酶等作用;②PF1 可能是 FV, PF2 可加速纤维蛋白原变为纤维蛋白, PF3 参与内、外凝血途径的凝血过程, PF4 有抗肝素作用;③血块回缩酶可促使血块回缩;④血浆中 70% 的抗纤溶酶吸附在血小板上,可抑制纤溶系统的活动,使形成的血凝块不至于崩溃。血小板表面的质膜结合有多种凝血因子,如纤维蛋白原、因子 V、因子 XI、因子 XII 等。血小板所提供的磷脂表面,据估计可使凝血酶原的激活加快两万倍。因子 Xa 和因子 V 连接于此磷脂表面后,还可以免受抗凝血酶 III 和肝素对它们的抑制作用,血小板被激活后,还能加速因子 XII 和 XI 的活化过程。

当血小板聚集形成止血栓时,凝血过程已在此局部进行并形成纤维蛋白网。血小板含有血栓收缩蛋白,在凝血酶与 Ca^{2+} 作用下,血小板形成伪足伸入纤维蛋白网中,相邻血小板的伪足互相联结,血栓收缩蛋白结合成桥,使血凝块回缩,挤压出其中的血清而成为坚实的止血栓,牢牢地封住血管缺口。

3. 血液凝固期

生理止血过程的第三期为血液凝固期。血小板止血期形成的血小板栓子,及血管损伤释放的组织因子可启动凝血过程,在数分钟之内血浆凝固形成纤维蛋白,与红细胞、白细胞、血小板一起形成血栓(红色血栓),达到机械性堵塞,巩固止血效果。

血液凝固过程有十多种凝血因子参加。在正常情况下所有的凝血因子均处于无活性状态,凝血过程是一系列凝血因子的活化过程,凝血过程一旦开始,各个凝血因子便一个激活另一个,形成一个“瀑布”样的反应链,最后凝血酶水解纤维蛋白原,导致纤维蛋白形成。

长期以来,人们一直以 Mac Farlane 的瀑布学说理解凝血过程。凝血是一系列的酶促放大反应,可分为内源性途径、外源性途径和共同通路。内源性途径一般从因子 XII 的激活开始,血管内膜下组织,特别是胶原纤维,与因子 XII 接触,可使因子 XII 激活成 $XIIa$, $XIIa$ 可

激活前激肽释放酶(pre-kallikrein, PK)使之成为激肽释放酶;后者反过来又能激活因子Ⅻ,使因子Ⅻa大量生成。Ⅻa又激活因子Ⅺ成为Ⅺa,Ⅺa再激活因子Ⅸ生成Ⅸa,Ⅸa与因子Ⅷ和血小板3因子(PF3)及 Ca^{2+} 组成因子Ⅷ复合物,即可激活因子Ⅹ生成Ⅹa。外源性途径是指受损的血管与组织释放组织因子(tissue factor, TF),因子Ⅶ与TF组成复合物,在有 Ca^{2+} 存在的条件下,激活因子Ⅹ生成Ⅹa。共同通路是因子Ⅹa与因子Ⅴ、 Ca^{2+} 和磷脂(PF3)组成凝血酶原酶复合物,激活凝血酶原(因子Ⅱ)生成凝血酶(Ⅱa),后者将纤维蛋白原转变成纤维蛋白,血液凝固,形成红色血栓。同时,凝血酶激活FⅫ,活化的FⅫa在 Ca^{2+} 的参与下,使相邻的纤维蛋白发生快速共价交联,形成不溶的稳定的纤维蛋白凝块,并将血液的有形成分包绕其中,形成牢固的止血血栓。鉴于血友病A(FⅧ缺乏)与血友病B(FⅨ缺乏)的活化部分凝血活酶时间(APTT,反映内在途径)显著延长,但凝血酶原时间(PT,反映外在途径)正常,因此认为以内途径为主,外在途径为辅。

但现在经典凝血过程已被修正,它已不是过去描述的内、外两个凝血途径,而是把凝血过程分为两个阶段:首先是启动阶段,这是通过组织因子途径(外在途径)实现的。在 Ca^{2+} 存在的条件下,进入血液的TF与因子Ⅶ形成复合物,进而激活因子Ⅹ,启动凝血过程的共同途径,但由于组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)的存在,外在途径只能形成微量凝血酶。然后是放大阶段,即少量凝血酶发挥正反馈:激活血小板,磷脂酰丝氨酸由膜内移向膜外发挥PF3作用;然后依次激活FⅤ(FⅤa为FⅩa辅因子)、FⅧ(FⅧa为FⅨa的辅因子)、FⅪ(FⅪa作为组织因子途径与内在途径连接点),从而通过“截短的”内在途径生成足量凝血酶,以完成正常的凝血过程。目前对凝血过程的认识是:外源性凝血途径启动了凝血过程,是凝血的主要途径;内源性凝血途径由外源性凝血途径激活,维持了凝血过程。正常止血过程如图1-1所示。

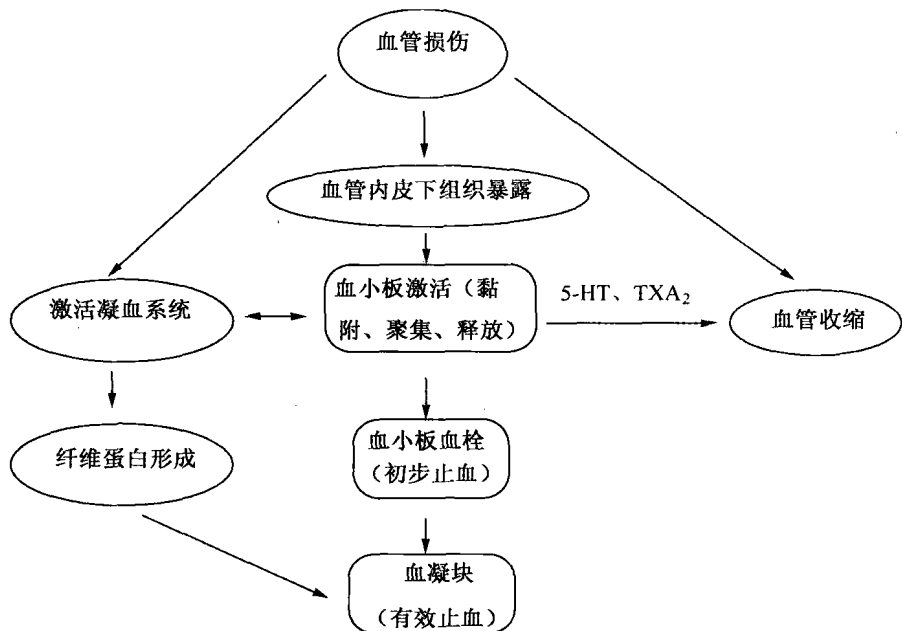


图 1-1 正常止血过程示意图