

· 论 著 ·

68 例遗传性血小板功能障碍性疾病的临床研究^{*}

李文芳¹, 周仁友², 林 莉¹, 高 敏³, 郭玉霞¹, 沈亚莉¹, 管贤敏¹, 于 洁¹, 苏庸春², 徐红珍^{4△}

(1. 重庆医科大学附属儿童医院血液科 400014; 2. 重庆市渝北区人民医院儿科 401120;

3. 第三军医大学新桥医院儿科, 重庆 400037; 4. 重庆医科大学附属儿童医院麻醉科 400014)

摘要:目的 分析遗传性血小板功能障碍临床特点,为遗传性血小板功能障碍的诊断、治疗、预后判断提供参考依据。方法 回顾性分析 68 例遗传性血小板功能障碍患儿的临床资料,分析患儿的一般情况、首次出血诱因、出血表现、实验室检查等。以儿童贫血标准判断贫血程度,分析血块退缩试验与出血部位、贫血程度的相关性。按照国际血栓与止血协会(ISTH)2010 年推荐的出血评分工具(以 0~2 分为正常,≥3 分为异常出血)分析异常出血与患儿性别、贫血发病年龄、出血诱因及血块退缩试验关系。**结果** 遗传性血小板功能障碍疾病以男性较多,并多于 3 岁前发病;出血以自发性皮肤紫癜常见。贫血严重程度及出血部位数量与血块退缩试验结果是否异常均无关($P>0.05$)。单因素 Logistic 回归分析提示贫血程度与患儿 ISTH 出血评分工具出血评分显著相关。随访 13 例患儿中 1 例因肺出血死亡,12 例患儿日常生活质量良好。**结论** 血小板功能障碍疾病患儿以男性较多、多有阳性家族史;贫血程度与出血评分独立相关;随年龄增长出血倾向有减轻的趋势,但仍有重要脏器出血致死的风险。

关键词:遗传性血小板功能障碍; 出血评分; 生活质量; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.005 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)09-1215-03

The clinical research of inherited platelet function disorders in 68 cases^{*}

LI Wenfang¹, ZHOU Renyou², LIN Li¹, GAO Min³, GUO Yuxia¹, SHEN Yali¹,

GUAN Xianmin¹, YU Jie¹, SU Yongchun², XU Hongzhen^{4△}

(1. Department of Hematology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;

2. Department of Pediatrics, People's Hospital of Yubei District, Chongqing 401120, China;

3. Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China;

4. Department of Anesthesiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of inherited platelet function disorders (IPFD) and try to provide some useful predictive information for the diagnosis, treatment and prognosis of IPFD. **Methods** The clinical data of 68 cases diagnosed as IPFD were retrospectively collected. General situations, reason of first bleeding, haemorrhagic manifestations and laboratory examination were analyzed. In addition, according to the anemia criteria of children, the correlation of clot retraction test, bleeding point and degree of anemia were also analyzed. **Results** Of the enrolled cases, males accounted more than females and manifestation often emerged before three years old. Spontaneous skin purpura was the most common clinical symptom. The no severity of anemia and the number of bleeding sites were not correlated with the result of clot retraction test ($P>0.05$). In the univariate Logistic regression analysis, significant correlation between the degree of anemia and ISTH score was found. One patient died from pulmonary hemorrhage, and 12 patients were alive with good daily life status in the 13 followed-up cases. **Conclusion** IPFD children are most males, who are probably have positive family history of IPFD. The degree of anemia is independently associated with ISTH score. The tendency of bleeding declines with age, but the risk of life-threatening bleeding from vital organs should be addressed.

Key words: inherited platelet function disorders; bleeding evaluation; daily life quality; children

血小板功能障碍性疾病(IPFD)是一组因血小板黏附、聚集、释放、促凝功能及花生四烯酸代谢缺陷而致的出血性疾病,分为遗传性及继发性两类。继发性 IPFD 大多继发于其他血液病和非血液病使用某些药物所致,并影响到血小板功能的各个方面。小儿 IPFD 以遗传性为主,其中最常见的表现是血小板无力症^[1]。IPFD 虽然在临床上罕见,国际血栓与止血协会根据 IPFD 诊断方法、全球调查结果及专家意见也提出了 IPFD 诊断指南^[2],但由于临床医生对该病了解较少,且 IPFD 在诊断方法上有很大的差异性,极易出现漏诊或误诊,影响患儿的治疗及增加医疗费用。本研究通过分析遗传性 IPFD 住院患儿的病历资料及进行随访调查,总结 IPFD 临床特征和实验室资料,了解 IPFD 的患儿日常生活质量,旨在增加临床医生对该病的认识,并为 IPFD 规范化诊断、治疗及提高生活质量提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 1996 年 4 月至 2016 年 5 月本院临床诊断为 IPFD 的患儿临床资料。纳入标准:首次就诊时患儿有出血倾向,包括自发性皮肤黏膜出血、无法解释的鼻衄、牙龈出血、拔牙或外伤或手术后出血不止;且实验室检查血小板计数、血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原均正常,但 ADP 诱导的血小板聚集功能降低。排除标准:凝血功能异常、血小板计数减少及纤维蛋白原降低;血友病或摄入抗血小板药物;骨髓增生异常综合征;急性白血病;WAS 综合征等继发性血小板功能障碍。

1.2 方法 分析患儿的一般情况、首次出血诱因、出血表现、实验室检查等。以儿童贫血标准判断贫血程度,分析血块退缩试验与出血部位、贫血程度的相关性。按照国际血栓止血协会(ISTH)2010 年推荐的出血评分工具(以 0~2 分为正常,≥3

^{*} 基金项目:重庆市卫生局中医药科研项目(ZY20132146)。

作者简介:李文芳,女,医师,主要从事儿童血液病方面的研究。

[△] 通信作者, E-mail:740116891@qq.com。

分为异常出血^[3]分析异常出血与患儿性别、贫血发病年龄、出血诱因及血块退缩试验关系。对其中部分患儿完成了出血性疾病日常生活量化评价表(北京儿童医院版)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19 统计软件对数据进行统计学处理,计数资料的组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析异常出血的影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究中临床诊断的 IPFD 患儿共 68 例,其中男 37 例,女 31 例。68 例 IPFD 患儿发病年龄为 1 h 至 14 岁,平均 17 月。47 例(69.1%)患儿发病时年龄为 3 岁以下,其中有 2 例生后即诊断。68 例 IPFD 患儿中 1 例父母系二代表亲婚配。12 例患儿有反复黏膜出血、月经过多、鼻衄等家族史,其中 2 例家族史中有被诊断为血小板无力症亲属,2 例死于出血性疾病。12 例患儿的父亲或母亲行血小板聚集功能检查,8 例(66.7%)患儿父亲或母亲血小板聚集功能降低。

2.2 首次出血诱因 68 例遗传性 IPFD 患儿中 44 例(64.7%)首次发生出血时无明显诱因,9 例(13.2%)有合并上呼吸道感染,7 例(10.3%)外伤后出血;其他 8 例(11.8%)患者首次出血诱因为碰撞、搔抓及手术等。

2.3 出血表现 68 例患者中 44 例(64.7%)表现为皮肤紫癜。鼻衄 38 例(55.9%)、消化道出血 11 例(16.2%)、牙龈出血 11 例(16.2%)、创伤后出血难止 10 例(14.7%),无咯血及颅内出血者。其中 4 例青春期患儿表现为月经过多。

2.4 血块退缩试验与贫血程度分析 68 例中有 28 例进行了血块退缩试验检查,其中 22 例(78.6%)血块退缩试验异常。将 28 例患儿根据初诊时出血部位多少,分为出血部位 2 个或以上及 1 个及以下,共两组。两组之间血块退缩试验异常率差异无统计学意义($P = 0.096$),见表 1。68 例 IPFD 患儿中,无贫血 23 例(33.8%)、轻度贫血 14 例(20.6%)、中度贫血 17 例(25%)、重度贫血 14 例(20.6%),无极度重度贫血者。血块退缩试验异常与正常组比较,贫血严重程度差异无统计学意义($P = 0.302$),见表 2。

表 1 28 例 IPFD 患儿血块退缩试验分析[n(%)]

| 组别 | n | 血块退缩试验 | | | |
|-------------|----|---------|---------|---------|---------|
| | | 完全收缩 | 收缩良好 | 部分收缩 | 不收缩 |
| 出血部位 2 个或以上 | 17 | 0(0.0) | 3(17.6) | 7(41.2) | 7(41.2) |
| 出血部位 1 个或以下 | 11 | 2(18.2) | 1(9.1) | 7(63.6) | 1(9.1) |

表 2 血块退缩试验正常组与异常组之间贫血严重程度比较[n(%)]

| 组别 | n | 贫血严重程度 | | | |
|---------|----|---------|---------|---------|---------|
| | | 正常 | 轻度 | 中度 | 重度 |
| 血块退缩正常组 | 6 | 3(50.0) | 1(16.7) | 2(33.3) | 0(0.0) |
| 血块退缩异常组 | 22 | 6(27.3) | 6(27.3) | 3(13.6) | 7(31.8) |

2.5 出血严重程度评估 患儿初诊时,按照 ISTH 出血评分标准,将大于或等于 3 分判定为异常出血。64 例患儿中 43 例(63.2%)为异常出血。对全部 68 例患儿发生异常出血进行单因素分析,发病年龄及是否贫血与出血评分相关($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析发现贫血与出血评分相关($\beta = 3.617, OR = 37.209, P < 0.05$),而性别、年龄、有无出血诱因及血块退缩试验是否异常对出血评分均无影响,见表 3。

2.6 治疗情况 IPFD 治疗 68 例 IPFD 患儿通过局部止血、输血支持及对症处理后可以达到防止出血的目的。31 例中度、重度贫血患儿中,有 25 例输注红细胞悬液纠正贫血。其中

有 8 例贫血纠正困难者同时输注机采血小板止血治疗。4 例表现月经过多者有 3 例加用雌激素治疗出血停止。

表 3 IPFD 患儿异常出血发生的单因素 Logistic 分析

| 相关因素 | 异常出血 | | OR | P |
|--------|------|----|--------|-------|
| | 有 | 无 | | |
| 性别 | | | | |
| 男 | 22 | 15 | 3.033 | 0.304 |
| 女 | 21 | 10 | | |
| 发病年龄 | | | | |
| ≤3 岁 | 29 | 16 | 6.620 | 0.198 |
| >3 岁 | 14 | 4 | | |
| 出血诱因 | | | | |
| 无 | 26 | 18 | 0.249 | 0.348 |
| 有 | 17 | 7 | | |
| 贫血 | | | | |
| 无 | 7 | 16 | 37.209 | 0.012 |
| 有 | 36 | 9 | | |
| 血块退缩试验 | | | | |
| 正常 | 3 | 3 | 0.358 | 0.516 |
| 异常 | 14 | 8 | | |

2.7 日常生活评价 对其中 13 例患儿以电话回访形式完成了出血性疾病日常生活评价(北京儿童医院版)。12 例患儿生活质量良好,且随着年龄的增长患儿出血表现较前减轻,表现在出血量及出血次数减少;5 例随访时 8 岁及以上患儿未再有出血,但有 1 例因肺出血致失血性休克死亡。

3 讨论

IPFD 具有高度异质性,在发病机制和分子水平上的特点也都存在很大差异。大多数类型的 IPFD 诊断困难,并且仍有几种类型缺乏标准化诊断方法^[4-7],目前缺乏统一的分类标准,实验室诊断方法参差不齐,尚无国际普遍接受的诊断指南,使得 IPFD 成为临床医生诊断最困难的疾病之一,但准确诊断 IPFD 不仅对个体患者临床治疗管理很重要,而且可以评估其出血风险及远期预后^[5]。

本组资料中临床诊断的 IPFD 患儿中男患儿略高于女患儿,与国内报道的儿童 IPFD 患儿男女比例 1.25 : 1 一致^[8]。出血发生平均年龄 17 月,且 2 例生后即有出血表现而诊断,符合遗传性疾病自幼起病的特点。

因儿童 IPFD 多为遗传性疾病,若为近亲婚配者其子女患病率显著增加。国外报道 IPFD 常表现为常染色体隐性,纯合子才发病,在近亲婚配或 IPFD 患病率高的一些群体中更为常见,少数临床表现较轻的 IPFD 多为常染色体显性遗传模式^[9]。国内报道儿童 IPFD 中 50% 有阳性家族史^[8]。本资料中有 12 例患儿有明确的出血性疾病阳性家族史,且对患儿父/母血小板功能检查示阳性率达 66.7%,与国内报道一致,提示家族史也是诊断该病的重要线索,而且对于此类患儿需进行规范遗传指导。本组资料中大部分患儿系无明显诱因出血,符合 ISTH/SSC 制定的 IPFD 诊断草案中自发性出血特点^[2]。

Coller 等^[10]总结 177 例血小板无力症的出血发生率,皮肤紫癜(86%)、鼻衄(73%)、牙龈出血(55%)较多见,胃肠道出血(12%)、关节出血(3%)、颅内出血(2%)、内脏出血(1%)等少见,且女性成年患者月经过多的发生率为 98%。本组资料临床表现也以皮肤紫癜及鼻衄为主,重要脏器出血较少见,有 4 例青春期患儿均有月经过多,提示对于青春期女性患者应密切关注出血倾向。

对于 IPFD,有报道血块退缩异常比例为 84.6%^[11],本组资料血块退缩试验异常比例为 78.6% 与此报道相近。临床出

血部位的多少与血块退缩异常率无明显关系,血块退缩正常与否其贫血严重程度无明显差异提示血块退缩试验不能预示出血严重程度。有报道 IPFD 中,无贫血和轻度贫血者占 60.0%,中、重度贫血者占 40.0%^[12],本组资料中无贫血和轻度贫血者占 54.4%,中度、重度贫血为 45.6%,无极重度贫血者。表明 IPFD 的出血导致贫血程度常常较轻,严重出血导致极重度贫血者少见。IPFD 患儿使用出血评分工具可以有效地评估患儿出血严重程度及选择进一步的检查项目^[13-14]。本研究中异常出血患儿占 63.2%。贫血与出血评分独立相关,而性别、年龄、有无出血诱因、血块收缩试验是否异常对出血评分均无影响,所以出血评分可以反应 IPFD 出血严重程度,应广泛应用于临床实践。

IPFD 目前没有现行有效的治疗指南,现多采用以输血小板为主的综合治疗措施^[15]。一般治疗包括避免使用抗血小板药物如阿司匹林等;局部出血时压迫止血;适当的口腔保健对于预防牙龈出血非常有效;手术或拔牙前可给予血小板预防性输注。也有采用干细胞移植成功治疗本病的报道^[16]。本组 68 例 IPFD 患儿通过局部止血、输血支持及对症处理后达到防止出血的目的。对月经过多患者应根据出血时间、贫血程度和体质状态选用雌孕激素止血,本组 4 例表现月经过多者 3 例加用雌激素治疗后疗效较好。有报道显示 IPFD 患儿的出血症状有随年龄增长而减轻的趋势,但严重的血小板无力症也可能发生危及生命的出血^[17]。本资料中对 13 例患儿随访中有 1 例患儿因肺出血致失血性休克死亡,其他患儿生活质量良好,且随着年龄的增长患儿出血表现较前减轻,表现在出血量及出血次数的减少,且有 5 例患者 8 岁后未再出血,因此,IPFD 患儿总体预后较好,但仍应警惕重要脏器出血致死的风险。

综上所述,IPFD 多自幼起病,并以皮肤紫癜最常见,疑似诊断时应注意询问家族史。血块退缩试验不能评估患儿出血严重程度。而 ISTH 出血评分能有效评估患儿出血严重程度。IPFD 患儿随年龄增长出血倾向有减轻的趋势,但仍有重要脏器出血致死的风险。

参考文献

[1] Nurden T, Fiore M, Nurden P, et al. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models[J]. Blood, 2011, 118(23): 5996-6005.
 [2] Gresele P. Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(2): 314-322.
 [3] 彭萍,张婷,申甫英,等.弥散性血管内凝血诊断评分标准在产科的应用评价[J]. 华西医学, 2013, 28(12): 1872-1876.
 [4] Kratzer A. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure

time in the evaluation of platelet disorders and platelet function; a rebuttal[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(8): 1845-1846.

[5] Gresele P, Harrison P, Bury L, et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(9): 1562-1569.
 [6] Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, et al. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding[J]. Haemophilia, 2010, 16 (Suppl 5): 152-159.
 [7] Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls[J]. Haematologica, 2007, 92(3): 357-365.
 [8] 陈婷婷,潘玲丽,高举. 儿童血小板功能障碍性疾病 18 例临床分析[J]. 华西医学, 2006, 21(2): 343-344.
 [9] Lambert MP. What to do when you suspect an inherited platelet disorder[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011(1): 377-383.
 [10] Collier BS, French P. Hereditary Qualitative Platelet Disorders[M]// Beutler E, Liditman MA, Collier Bs, et al. Williams Hematology. 6th ed. New York: Mcgraw-HILL, 2001: 1551.
 [11] 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): 91-92.
 [12] Saxena R, Gupta M, Gupta S, et al. Inherited heterogeneous defect in platelet aggregation selectively with ADP and epinephrine—a series of 25 cases[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2005, 48(3): 345-348.
 [13] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(9): 2063-2065.
 [14] Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(Suppl 1): 157-166.
 [15] Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders [J]. Haemophilia, 2012, 18(Suppl 4): 161-165.
 [16] Nurden T, Pillois X, Wilcox A. Glanzmann thrombasthenia: state of the art and future directions [J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(6): 642-655.
 [17] White JG. Inherited abnormalities of the platelet membrane and secretory granules [J]. Hum Pathol, 1987, 18(2): 123-139.

(收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-02-17)

(上接第 1214 页)

[8] Barta SK, Xue X, Wang D, et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era [J]. Haematologica, 2014, 99(11): 1731-1737.
 [9] Gloghini A, Dolcetti R, Carbone A. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology[J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(6): 457-467.
 [10] Spina M, Gloghini A, Tirelli U, et al. Therapeutic options for HIV-associated lymphomas[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(15): 2471-2481.

[11] Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer, 2012, 118(16): 3977-3983.
 [12] Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014[J]. HIV Med, 2014, 15(Suppl 2): 1-92.

(收稿日期: 2016-12-16 修回日期: 2017-01-19)