

- 2014,21(4):17-18.
- [2] 于瑞星,李诚让,郑冰洁,等.海分枝杆菌感染[J].临床皮肤科杂志,2013,42(4):225-226.
- [3] 王卫萍,邵海枫.非结核分枝杆菌及实验室诊断研究进展[J].临床检验杂志,2015,33(10):737-739.
- [4] 段鸿飞.非结核分枝杆菌与疾病的相关性[J].中国医刊,2016,51(3):3-5.
- [5] JOHNSON M G, STOUT J E. Twenty-eight cases of Mycobacterium marinum infection: retrospective case series and literature review[J]. Infection, 2015, 43(6):655-662.
- [6] 龙航,陈世玖,徐佳丽,等.海分枝杆菌的研究进展[J].中国医学创新,2007,14(25):145-148.
- [7] 赵亭,张建中,丁北川,等.游泳池肉芽肿皮损中分离出海分枝杆菌的报告[J].中国防痨杂志,2000,22(4):204-205.
- [8] 宋学东,宗文凯,王洪生,等.游泳池肉芽肿 1 例[J].临床皮肤科杂志,2013,42(10):615-616.
- [9] 张艳坤,王泽辉,姚雪妍,等.游泳池肉芽肿 5 例分析[J].实用皮肤病学杂志,2017,10(2):113-115.
- [10] TAMAKI K, NABEYA D, YOSHIDA S, et al. A case of a个案分析·

lung infection complicated by pneumothorax caused by Mycobacterium marinum [J]. Kansenshogaku Zasshi, 2012, 86(2):139-143.

- [11] 吴武佳,李庆华,马晓光,等.从血液中分离出一株偶发分枝杆菌[J].临床肺科杂志,2015,20(4):752-754.
- [12] 柳青,邱广斌,瞿如波.血培养分离出龟分枝杆菌的分析[J].检验医学与临床,2014,11(11):1592-1593.
- [13] 张国扬,杨鹏风,王秀菊,等.血液病住院患者血流感染死亡危险因素分析[J].中山大学学报(医学科学版),2017,38(4):622-627.
- [14] 鲁辛辛,冯伟明,顾秀丽. MALDI-TOF MS 技术在临床微生物检验中的应用进展[J].中华医学杂志,2014,94(34):2708-2712.
- [15] 吴文娟.血流感染的快速诊断:从病原到宿主的整体策略[J].中华临床实验室管理电子杂志,2015,3(2):68-71.
- [16] 袁梁,顾海彤,耿佳靖,等.应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术鉴定临床常见厌氧菌[J].国际检验医学杂志,2014,35(3):327-329.

(收稿日期:2018-02-10 修回日期:2018-05-24)

新疆地区首例获得性血友病 A 患者的诊断分析

卡米拉·合亚斯丁¹,薛晓玉²

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院检验中心,乌鲁木齐 830001;2. 新疆军区总医院检验科,乌鲁木齐 830000)

关键词:获得性血友病 A; FⅧ抑制物; 凝血因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.038

文章编号:1673-4130(2018)17-2206-03

中图法分类号:R554

文献标识码:C

获得性血友病 A(AH-A)是由于非血友病患者体内自发性产生针对凝血因子Ⅷ(FⅧ)的特异性自身抗体(FⅧAb)而引起的一种出血性疾病^[1-2]。多与自身免疫性疾病、恶性肿瘤和病理妊娠等基础疾病有关。其发病率远低于先天性血友病 A,临幊上比较罕见。出血发生突然,多为重度出血,少数患者因延误诊断导致出血而死亡。本文对新疆地区首例 AH-A,进行系列实验室检测,为临幊提供诊断依据,综合文献分析学习,提高对 AH-A 的诊断水平。

1 临幊资料

1.1 病例介绍 患者,女,29岁,无明显诱因出现双下肢及右侧腹股沟区局部皮肤大片紫色瘀斑,直径1~10 cm 不等,伴有肿胀疼痛,无鼻、牙龈出血、尿血、便血等,伴有月经量多,伴有血块。既往体健,发病前未用过任何药物,否认有血友病家族史,父母非近亲结婚。

1.2 诊断使用仪器及试剂

1.2.1 标本采集 采患者静脉血,用 10⁹ mmol/L 柠檬酸钠按照 9:1 比例抗凝,离心条件为 3 000 r/min × 10 min,分离乏血小板的血浆待用。

1.2.2 检测仪器 采用日本 Sysmex 公司 CA-7000 型全自动血凝仪检测。

1.2.3 检测试剂 活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fg)、凝血酶时间(TT)、乏凝血因子Ⅸ、乏凝血因子Ⅹ、乏凝血因子 XI、乏凝血因子 XII 和 OVB 缓冲液均为 Dade Behring 公司产品。狼疮抗凝物质(LA)筛选与确诊试剂盒为 IL 公司产品。

1.3 检测方法

1.3.1 一般凝血检测 PT、APTT、TT、Fg 和Ⅸ、Ⅹ 因子测定均用凝固法。

1.3.2 APTT 温育纠正试验^[3-4] 取健康人混合血浆与患者血浆 1:1 混合后,分别测定即刻 APTT 和 37 ℃温育 2 h 后的 APTT。

1.3.3 FⅧ抗体测定^[5-7] 采用 Nijmegen 法测定。将健康人混合血浆与乏因子Ⅷ血浆 1:1 混合作为标准管。将患者血浆用 OVB 缓冲液按 1:1、1:2、1:4 直到 1:256 作倍比稀释。在上述各管中分别加入等量的健康人混合血浆,混匀,与标准管同时置于 37 ℃水浴,准确温育 2 h 后取出置水浴。测定 1:1、1:2、1:4 直到 1:256 各管剩余 FⅧ。根据 FⅧ抗体(FⅧAb)单位的定义,能灭活正常血浆中 50% FⅧ 的抗体滴度为 1 BU。取剩余 FⅧ 含量最接近 50% 稀释管的 FⅧ% 函数值(剩余 FⅧ 含量 = 稀释后检测值 / 标准管检测值),再乘以稀释倍数得出Ⅷ因子抗体(Bethesda)。

1.3.4 排除试验 LA 能干扰凝血因子活性检测,导致多个凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ的活性降低。测定 LA,以提供鉴别依据。

1.4 检测结果

1.4.1 血小板计数(PLT)和一般凝血试验结果 患者 APTT 为 105.9 s, 明显延长和 FⅧ 为 0.1%, FⅨ 为

59.6%, PLT 为 $289 \times 10^9 / L$, PT 为 12.3 s, TT 为 15.8 s, Fg 为 3.8 g/L, 均正常。

1.4.2 APTT 温育纠正试验结果 患者 APIT 的延长均不能用正常混合血浆温育后纠正, 随 37 ℃温育时间的延长而延长。见表 1。

表 1 APTT 温育纠正试验结果(s)

	APTT(原倍)	APTT(即刻)	APTT(水浴 2 h 后)
治疗前	105.9	63.0	99.0
治疗 2 周后	78.2	46.0	86.2
治疗 4 周后	64.0	55.8	60.0

1.4.3 Bethesda 法 FⅧ抗体测定结果 考虑到患者抑制物浓度很高, 故直接报 >128 BU。治疗 2 周后复查, 患者血浆按 1:5 至 1:80 稀释取 FⅧ:C 最接近 50% 的 1:20 稀释管。计算Ⅷ抑制物浓度为 20 BU。治疗 4 周后为 10 BU。见表 2。

表 2 Bethesda 法 FⅧ 抗体测定结果

治疗前	稀释度	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
	剩余 FⅧ 含量 %	0.1	0.13	0.2	0.7	0.9	1.0	1.0	1.50	—
治疗 2 周后	稀释度	1:5	1:10	1:20	1:40	1:80	—	—	—	—
	剩余 FⅧ 含量 %	3.4	15.4	25.5	27.8	30.7	—	—	—	—
治疗 4 周后	稀释度	1:1	1:5	1:10	1:20	—	—	—	—	—
	剩余 FⅧ 含量 %	2.7	2.1	13.7	15.9	—	—	—	—	—

注:—表示该项无数据

1.4.4 排除试验结果 患者 FVIII%、FIX % 凝血因子活性降低,故进行 LA 测定,结果 LA 阴性。

2 讨论

2.1 抗体特点和出血表现 AH-A 发病率约为 1.5 例/百万/年,是由于 FⅧ 的自身抗体引起的自身免疫性疾病,除非自身抗体被清除,否则患者有严重和致命的出血风险。临床表现多样,既可以表现为创伤出血轻微或者没有出血倾向,也可表现为出血严重甚至危及生命^[8-9]。年轻产妇和年龄>60 岁的老年人是 AH-A 的高发人群,且发病率和年龄呈正比,但与性别无关^[10]。AH-A 常见的出血部位为皮肤、黏膜(鼻出血、牙龈)、尿道,还可表现为肌肉血肿和关节腔出血等。但是该病的出血严重程度和血浆 FⅧ 抗体滴度无明显相关性^[11]。AH-A 无自幼反复出血和家族出血史,出血程度常较遗传性血友病 A 重。而血友病 A 患者由于长期反复使用血浆制品产生同种抗体(I型抗体),即抗体以剂量依赖性的方式抑制 FⅧ,两种类型抗体有根本的区别。

2.2 AH-A 实验室检查的特点 通常,当既往无出

血史的患者出现自发性出血和仅 APTT 延长,无论临床结果如何,都应该进一步单独复查 APTT^[10]。

AH-A 实验室检查的特点为:APTT 明显延长,而 PT、TT、Fg、血小板数量及功能正常。1:1 正常血浆 APTT 纠正试验不能完全纠正,FⅧ:C 降低,FⅧ 抗体阳性,LA 阴性。FⅪ:C、FⅫ:C、FⅨ:C 正常。而当 APTT 不能被上述等量正常混合血浆所纠正时,则提示患者血浆中有抗内源凝血因子抗体存在。由于 AH-A 患者体内产生的 FⅧ 抗体具有时间和温度依赖性,因此,对于低滴度的抗体需将混合血浆 37 ℃温育 2 h^[10],以增强自身抗体对 FⅧ 的灭活作用。

该患者 APTT 延长 105.9 s, FⅧ 0.1%, 而 PT、TT、Fg、血小板数量正常。患者 APTT 的延长均不能用正常(混合血浆 1:1 混合即可检测为 63 s),不能完全纠正,37 ℃温育 2 h 后 APTT 纠正再次延长到 86.2 s, 随 37 ℃温育时间的延长而延长, 提示患者体内存在 FⅧ 抗体,且抗体有时间依赖性。

确定患者体内存在 FⅧ 的抗体后,就需对抗体进

行 Bethesda 法定量测定,以评估出血的严重程度和危险性。将患者的血浆以倍被稀释,算出患者体内剩余 FVIII 含量,根据 FVIII 抗体单位的定义,能灭活正常血浆中 50% FVIII 的抗体滴度为 1 BU。取剩余 FVIII 含量最接近 50% 稀释管的 FVIII % 函数值(剩余 FVIII 含量=稀释后检测值/标准管检测值),再乘以稀释倍数得出 FVIII 因子抗体(Bethesda)。患者治疗前血浆按 1:1 至 1:128 稀释检测,未能检测出剩余 FVIII 含量接近 50% 的稀释管,考虑到患者抑制物浓度很高,故直接报 >128BU。治疗 2 周后复查,患者血浆按 1:5 至 1:80 稀释取 FVIII:C 最接近 50% 的 1:20 稀释管。计算 FVIII 抑制物浓度为 20BU。治疗 4 周后为 10BU。

AH-A 通常容易被误诊,如弥散性血管内凝血、获得性 FXIII 缺陷。因此,应该在鉴别诊断时多加考虑,尤其是产后妇女、有出血倾向和 APTT 延长的老年人更应引起检验者与临床医生的重视。

参考文献

- [1] 杨仁池. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国专家共识解读[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(4): 547-549.
- [2] COLLINS P W, BLANCHETTE V S, FISCHER K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(3): 413-420.
- [3] 丁秋兰, 王学锋, 王鸿利, 等. 血友病诊断和治疗的专家共

(上接第 2193 页)

- [3] 郎海燕. 沙美特罗联合匹多莫德治疗 COPD 稳定期的疗效观察[J]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(9): 85-86.
- [4] TURNER A M, LIM W S, RODRIGO C, et al. A care-bundles approach to improving standard of care in AECOPD admissions: results of a national project[J]. Thorax, 2015, 70(10): 992-994.
- [5] MARCOS P J, HUERTA A, ENZLER M J. Using standardized care bundles in the emergency department to decrease mortality in patients presenting with community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)[J]. Curr Infect Dis Rep, 2015, 17(2): 458.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(9): 640-646.
- [7] 朱益鹏. AECOPD 伴 SIRS 患者超敏 C 反应蛋白与前白蛋白水平的研究[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 161-162.
- [8] 胡金亮, 李素云, 余海滨, 等. 基于临床医疗科研信息共享系统 AECOPD 证症相关性分析研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(7): 1596-1599.

识: 血友病的规范化诊断[J]. 内科理论与实践, 2009, 4(3): 113-122.

- [4] RODEGHIERO F, RUIZ-SAEZ A, BOLTON-MAGGS PH, et al. Laboratory issues in bleeding disorders[J]. Haemophilia, 2008, 14(Suppl 3): S93-103.
- [5] 杨仁池. 提高对血友病患者产生凝血因子抑制物的认识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 145-146.
- [6] 胡政斌, 孙新, 何丽雅. 遗传因素与血友病 A 凝血因子抑制物产生的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 957-960.
- [7] 李英华, 耿建林, 李文肖, 等. 老年获得性血友病 A 临床分析[J]. 血栓与止血学, 2010, 16(1): 30-32.
- [8] MULLIEZ S M, VANTILBORGH A, DEVREESE K M. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature[J]. Int J Lab Hematol, 2014, 36(3): 398-407.
- [9] SHIMA M. Emicizumab prophylaxis overcomes factor VIII inhibitors in Hemophilia A[J]. J Pediatr, 2017(190): 287-290.
- [10] HUTH-KUHNE A, BAUDO F, COLLINS P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A[J]. Haematologica, 2009, 94(4): 566-575.
- [11] 董雷鸣, 许冠群, 张利伟, 等. 5 例获得性血友病 A 的诊断及其体会[J]. 诊断学理论与实践, 2008, 7(5): 492-496.

(收稿日期: 2018-02-08 修回日期: 2018-05-22)

-
- [9] 张明, 彭夏莹, 刘守智, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺动脉与主动脉直径比 > 1 和血浆尿钠肽、C 反应蛋白、白细胞介素 6 的相关性分析[J]. 中国呼吸与危重症监护杂志, 2015, 3(14): 255-259.
 - [10] 李凤森, 刘慧芳, 马红霞. AECOPD 证型、痰色与气道炎症、病情严重程度关系的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(2): 222-224.
 - [11] 白澎, 陈东宁, 孙永昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 C-反应蛋白、D-二聚体与肺动脉高压关系探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(8): 1204-1207.
 - [12] 李少丹, 林日武. AECOPD 患者病情严重程度与甲状腺激素水平、D-二聚体、CRP 的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(19): 5202-5203.
 - [13] 张艳平, 周鹂婕. C-反应蛋白联合降钙素原对慢性阻塞性肺病急性加重期中细菌感染的诊疗价值[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, 39(9): 939-943.
 - [14] 杨海燕, 付朝晖, 王喜春, 等. 降钙素原及 C 反应蛋白在高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的诊断价值[J]. 重庆医学, 2014, 43(32): 4314-4315.

(收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-05-06)