

血小板：止血卫士

张磊 彭军 韩悦 吴润晖 主编

图书在版编目(CIP)数据

血小板：止血卫士 / 张磊等主编. — 南京：江苏凤凰科学技术出版社，2022.8

ISBN 978-7-5713-2816-0

I. ①血… II. ①张… III. ①血小板—基本知识
IV. ①R322.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2022)第 033509 号

血小板：止血卫士

主 编 张 磊 彭 军 韩 悦 吴润晖
责任编辑 赵晶晶 李 鑫
责任校对 仲 敏
责任监制 刘文洋

出版发行 江苏凤凰科学技术出版社
出版社地址 南京市湖南路1号A楼,邮编:210009
出版社网址 <http://www.pspress.cn>
照 排 南京新洲印刷有限公司
印 刷 北京宝隆世纪印刷有限公司

开 本 880 mm×1 230 mm 1/32
印 张 7.875
字 数 180 000
版 次 2022年8月第1版
印 次 2022年8月第1次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5713-2816-0
定 价 50.00 元

图书如有印装质量问题,可随时向我社印务部调换。

编写委员会

顾问

- 胡 豫教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院
侯 明教授 山东大学齐鲁医院
杨仁池教授 中国医学科学院血液病医院
赵永强教授 中国医学科学院北京协和医院
张晓辉教授 北京大学人民医院血液病研究所

责任主编

- 张 磊教授 中国医学科学院血液病医院

主编

- 彭 军教授 山东大学齐鲁医院
韩 悦教授 苏州大学附属第一医院
吴润晖教授 首都医科大学附属北京儿童医院

副主编

- 周泽平教授 昆明医科大学第二附属医院
梅 恒教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院
周 虎教授 河南省肿瘤医院(郑州大学附属肿瘤医院)
朱铁楠教授 中国医学科学院北京协和医院
高 航先生 北京白求恩公益基金会志愿者管理中心
张 琳女士 山东省同心家园公益基金会

责任编委

- 鞠满凯博士 中国医学科学院血液病医院

编委成员 (按姓名首字母排序)

- 楚甜甜 黄琳琳 刘建平 马静瑶 宋雪雯
王笑然 王亚灿 徐佩佩 于晓晨 张 烨



寄语

血小板是人体血液的重要组成部分之一，素有“止血卫士”之称。如果血小板出现异常，可能会导致出血或血栓性疾病，严重时甚至危及生命。血小板相关疾病种类繁多，大体可分为先天性或后天获得性的、数量异常或质量异常。不同的血小板疾病，其所导致的临床后果差异巨大，治疗方式也大相径庭，有些需要积极治疗，而有些却只需定期监测即可。对于患者及家属来说，对该类疾病的不了解，常常会导致焦虑甚至恐惧，从而带来不当治疗以及沉重的心理负担，给患者及家庭带来巨大的影响。

我们很希望能有一本科普“血小板相关知识与疾病”的书籍，将深奥的医学知识，以更加通俗易懂的方式表达出来。同时，我们还征集了数位患者动人的就医故事，便于大家传递血小板疾病相关知识与心路历程，力图让每位需要的患者与家属，都能获取到科学的、详尽的医学知识。

在本书的编写过程中，也遇到了各种各样的困难，在此衷心地感谢各位血液医学专家与学者，不辞辛劳，百忙之中对此书提出了指导

与建议。同时也感谢参与病例征集的每位患者及家属，分享了自己的心路历程，用自己的经历，温暖与鼓励需要帮助的患者和家庭。我坚信，即便我们的努力仅仅是萤烛之光，但只要有患者需要，我们就会义无反顾地将科普之路走下去。患者所盼，乃吾辈心之所系。

胡军
2022年7月1日



责任主编：张磊

医学博士、主任医师、博士生导师。中国医学科学院血液病医院血液学研究所副所长，国家血液系统疾病临床研究中心副主任，实验血液学国家重点实验室副主任，中国医学科学院基因治疗重点实验室主任，天津市血液病基因治疗重点实验室主任，天津市血液与再生医学理事长。“协和学者”特聘教授、“津门医学英才”、中华血液学杂志编委等。承担国家及省部级科研项目课题 15 项，国际合作基金 2 项。发表 SCI 论文 82 篇（其中第一及通讯作者 24 篇）。申请专利 4 项。获国家级奖 1 项，获省部级奖 4 项。

序

孙思邈被世人敬称为——“药王”，其在《备急千金要方·序》中有此一言，“人命至重，有贵千金，一方济之，德逾于此。”我辈虽不能到达先祖之功德，但是继承先辈祖训，我辈时刻谨记“行医者，当悬壶济世”。

在日常跟患者家属沟通的过程中，我们了解到一个现实，很多人在提到“血液病”的时候，首先想到的就是“白血病”，也就是我们俗称的“血癌”，这是因为很多影视剧都将其作为素材。“白血病”也确实是会让患者与家属都承受巨大痛苦的疾病，但血液系统疾病种类繁多，临床表现、治疗方法及预后存在极大的不同。

而当我们搜索血液类疾病的相关知识时却发现，很多与血液类疾病相关的文献与书籍大多是专业类书籍，站在患者与家属的角度上来解释病情与介绍治疗方法的书籍却寥寥无几，这对“战胜病魔”这场攻坚战来说并不是一个好情况。患者是勇往无前的战士，医生是锋利无比的利刃，家属是坚强稳固的后盾，患者、医生、家属，互相信任，互相了解，才能一起战胜病魔。


血小板作为血液的重要组成部分，多种疾病均会对其产生影

响。我与各位血液学同道共同努力，编写了此本《血小板：止血卫士》，旨在让患者与家属了解“血小板”，包括血小板的基础知识、常见疾病与治疗方式，并且在下篇中为大家分享了一些患者的案例，其中包括患者的一些心路历程。希望在了解病情以后，患者与家属都可以坚定信念，面对知己知彼、毫不退缩的我们，再强大的病魔都将节节败退。

尽管我们力求内容的准确，由于编写时间短促，编者水平所限，且医学是一门不断更新发展的学科，书中可能存在疏漏甚至错误，请广大读者批评指正。

最后，谨代表全体主编向参与本书编写的各位编者、提供心路历程的患者及家属表示感谢。

王长庚
2022年7月18日



目录

上篇 血小板与其疾病

第一章 血小板基础知识	003
概 述.....	003
第一节 血小板的生成与代谢.....	005
第二节 血小板的形态结构.....	011
第三节 血小板的计数.....	023
第四节 血小板的功能.....	026
第五节 血小板活化的信号传导.....	042
第六节 血小板抗体.....	045
第二章 血小板数量异常与疾病	053
第一节 血小板减少.....	053
第二节 血小板增多.....	074

第三章 血小板功能异常与疾病·····	087
第一节 先天性·····	087
第二节 获得性·····	095
第四章 血小板输注·····	102
第一节 血小板输注事项·····	103
第二节 血小板无效输注·····	113
第五章 血小板疾病常用药物及治疗方法·····	121
第一节 治疗血小板减少药物及治疗方法·····	121
第二节 降血小板药物及治疗方法·····	125
第三节 抗血小板聚集药物及治疗方法·····	126

下篇 患者视角中的血小板疾病

- 第一章 历尽艰辛，柳暗花明——4例原发性免疫性血小板减少症患者的就医历程····· 131
- 第二章 世界痛吻我，我报之以歌——1例战胜系统性红斑狼疮的艰辛历程····· 154
- 第三章 我爱的，爱如夏花——2例干燥综合征患者的诊疗心路历程····· 162
- 第四章 她活着，我也是——“双子星”彼此照耀，面对抗磷脂抗体综合征····· 174
- 第五章 心火不灭，这就不是终点——确诊再生障碍性贫血后，真正打败你的是“放弃希望”····· 181
- 第六章 原来这就是力量——在骨髓增生异常综合征面前，亲人的肩膀，撑起患者内心的天····· 192
- 第七章 我不害怕，我为这世界而来——面对原发性血小板增多症，我选择化身为光····· 199
- 第八章 生命的疤痕——真性红细胞增多症患者，用理性与信任，迎接小生命····· 213
- 第九章 有板无力——记1例血小板无力症患者的诊治经过····· 221

第十章	落灰的青春——被肌球蛋白重链 9 相关疾病夺走了听觉，但是我能听到家人鼓励我勇敢前行·····	224
第十一章	逸儿的“重生”——聚集所有的爱，让维-奥综合征患者“重生”·····	232
后 记	·····	237



上篇·血小板与其疾病

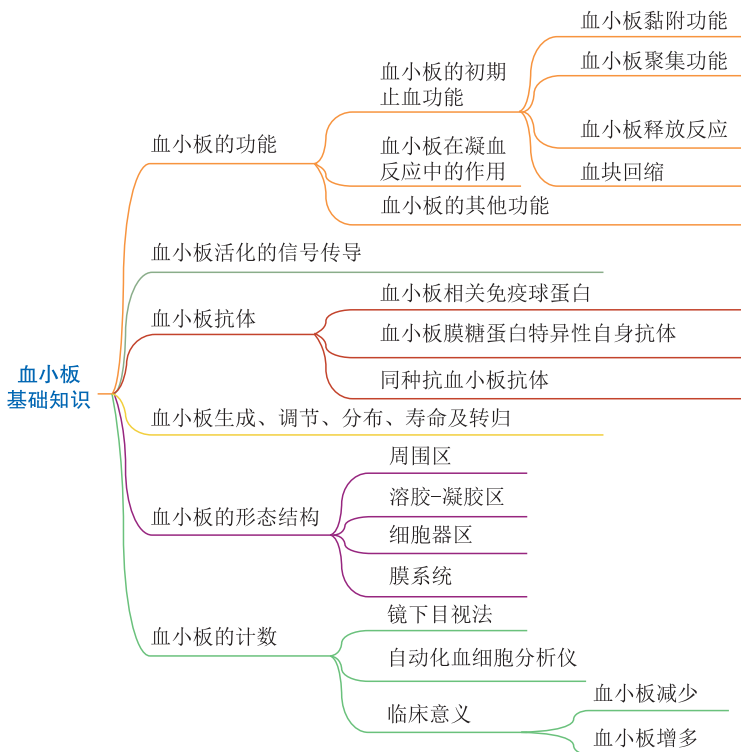
第一章

血小板基础知识

概 述

血小板是最小的血细胞，无细胞核，直径为 $2\sim 3\ \mu\text{m}$ ，呈双面微突的圆盘状，在成人体内大约有 1 万亿个循环血小板，这些血小板黏附到受损的血管壁上，发生聚集，促进凝血酶的产生，进而形成血小板栓子，并通过凝血酶将纤维蛋白原转换成纤维蛋白来加强血栓，发挥止血作用。血小板执行上述功能依赖于血小板膜表面的黏附性糖蛋白受体，这些受体包括 GP I b/IX/V 复合体和整合素 $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GP II b III a) 受体。GP I b/IX/V 复合体通过与 vWF 因子的结合，在高剪切力的作用下特异性地促进血小板的黏附；整合素 $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GP II b III a) 是血小板的特异性受体，通过结合纤维蛋白原或者介导血小板的聚集。活化的血小板表面既表达 P-选择素，介导血小板与白细胞的相互作用，又表达 CD40 配体，激活许多促炎细胞，并释放趋化因子和可溶性 CD40 配体，启动炎症反应。血小板活化后的形态改变则是一系列复杂的血小板细胞膜骨架及细胞骨架重排的结果。在电子显微镜下可见血小板内存在 α 颗粒、致密颗

粒等血小板储存颗粒。血小板活化时，释放 α 颗粒、致密颗粒以及可用来恢复血管完整性的溶酶体内容物。血小板的激活过程涉及许多激动剂，如腺苷二磷酸(ADP)、肾上腺素、凝血酶、胶原、血栓烷 A2 等的激活和一系列信号通路的活化，血小板活化使胞内 Ca^{2+} 浓度增加，而 Ca^{2+} 浓度的增加进一步促进血小板活化。血小板活化导致 $\alpha II b\beta 3$ 受体构象的改变，从而与高亲和力的配体结合并介导血小板聚集。在血小板活化后可释放出一系列可以影响血小板功能、炎症、先天免疫、细胞增殖的重要分子。血小板还可以在活化时合成其他血管活性物质和促血小板活化的物质。正常人外周



血液中的血小板数量为 $(100\sim 300)\times 10^9/L$ ，血小板质和量的异常均可导致发生出血性疾病的概率增高。

第一节 血小板的生成与代谢

一、血小板生成

血小板来源于巨核细胞，在骨髓内成熟的巨核细胞伸出含有细胞器的突起进入空腔，断裂后形成 $2.5\mu\text{m}\times 120\mu\text{m}$ 的前血小板，每个巨核细胞可生成6~8个前血小板，前血小板在形态上不同于正常血小板，其微管和致密管道呈随机分布，离开骨髓静脉窦后，可能在肺、脾内经过一个尚不清楚的机制，形成了正常循环血小板。血小板也可由肺组织中的巨核细胞形成，有人认为这部分的巨核细胞系来源于骨髓。由肺巨核细胞生成的血小板约为总数的7%。生成的血小板大约有1/3贮存在脾脏，与循环中的血小板存在自由交换。

血小板的生成受到刺激机制和抑制机制的调节。刺激因子包括巨核细胞集落刺激因子(Meg-CSF)、巨核细胞增幅因子(Meg-POT)、白细胞介素-3(IL-3)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-11(IL-11)、促红细胞生成素(EPO)及近年来描述的促血小板生成素(TPO)等，它们在多能干细胞分化演变成巨核细胞，随后在由巨核细胞生成血小板的各个阶段中发挥着不同作用。

促血小板生成素有刺激血小板和巨核细胞生成的作用，分子氨基端的结构类似于EPO，在羧基端上富含丝氨酸、酪氨酸、脯氨酸残基及7个糖基化位点，它们具有调节血小板和巨核细胞生成

的作用，能促进巨核细胞分化，增大细胞体积，诱导胞膜系统形成，增加巨核细胞多倍性和血小板颗粒形成，促进巨核细胞膜表面糖蛋白表达，但不影响巨核系祖细胞的增殖。TPO 在血浆中的浓度与血小板水平呈负相关，体内研究显示 TPO 能促进血小板数量的增加，其刺激作用呈剂量依赖关系。C-Mpl 是 TPO 的特异性受体。

近年来，对具有上述刺激作用的一些细胞生长因子的作用机制分别已有报道，如 IL-3、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 EPO。这些因子分别来源于 T 淋巴细胞、内皮细胞、成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞或肾脏细胞，其对巨核细胞生成血小板的刺激作用并非特异，常是通过多种途径起作用。IL-3 主要刺激巨核细胞的增殖，而 IL-6 加速巨核细胞成熟分化，增加血小板的生成，这 2 种白介素在加速血小板生成中又有协同作用。此外，纤维细胞生成因子(FGF)也能刺激巨核细胞集落形成，IL-1、IL-11 也有非特异地刺激巨核细胞生成血小板的作用。

血小板的生成受自身反馈机制及组织因子的控制，抑制血小板生成的因子主要来源于血小板本身，如血小板第 4 因子、 β -血小板球蛋白及其前体、结缔组织活化肽Ⅲ、 β -转化生长因子等，它们通过抑制巨核细胞生长或抑制巨核细胞系的祖细胞而抑制血小板生成。由巨噬细胞和 T 淋巴细胞产生的 γ 干扰素有抑制巨核细胞生成的作用。刺激因子及抑制因子目前已在治疗血小板减少或增多疾病中应用。

二、血小板异质性

正常人的血小板在数量、大小及浮力密度上存在差异，即异质性。研究显示，至少有 3 种体液因子参与血小板体积大小的调节：

GM-CSF、巨核细胞刺激因子和相对迟作用因子。与稳定状态下生成的血小板不同，在应激状态下生成的血小板，其平均血小板体积(MPV)大于通常循环血小板，称为应激血小板，这种血小板并非由脾脏释放，因为在去脾或免疫机制处理过的动物中也可产生这种血小板，有学者推测它是巨核细胞在生长和分化后释放的血小板。在稳定造血状态下，由于血小板衰老而导致的血小板体积大小变化并不明显。血小板密度在正常人中变化不超过5%，决定血小板密度的因素是血小板的颗粒成分，其中主要取决于 α 颗粒。

不同大小、数量、密度和日龄的血小板的功能状态是不同的。采用逆流离心机将血小板分成大小不同的亚群，血小板大的亚群其聚集程度和速度大于血小板小的亚群，摄取和释放5-羟色胺(5-HT)、三磷酸腺苷(ATP)、 β -血小板球蛋白(β -TG)，花生四烯酸的掺入、释放、代谢及血小板GP II b/III a复合物等的速度和量也高于小的亚群。虽然在不同亚群中存在上述成分含量的差别，但各个成分的相对比例在不同亚群中是类似的。血小板数量在体外的血小板聚集试验中的意义是明确的，即血小板的聚集程度随血小板浓度增高而增加。血小板密度在决定血小板活性上也有一定意义，密度高的血小板功能高于密度低血小板，这可能与 α 颗粒在血小板功能中的作用有关。血小板衰老时其表面糖蛋白出现丢失，由于血小板表面糖蛋白是血小板活化和聚集所需的受体，而血小板本身又缺乏合成这些蛋白质的能力，因此导致衰老的血小板功能下降。

综上所述，在正常的止血过程中，影响血小板功能的因素不但包括数量，还包括大小、老幼、密度等。

三、血小板分布

^{51}Cr 标记法研究证明，占总量 $2/3$ 的血小板存在于血液循环中，而余下的 $1/3$ 存在于脾脏等血管外组织中，后者称为血管外血小板贮存池。占总数 16% 的血小板贮存在脾脏中，余下的 13% 贮存在肝脏及其他部位。淋巴结及其他体液中不存在血小板。在循环血小板池中的血小板与血管外血小板贮存池中的血小板存在着自由交换。注射肾上腺素后，循环血小板数量可增加 30% ，这种现象在无脾者中不存在，但是在体育锻炼后出现血小板数量增加并不受脾脏存在与否的影响，表明存在着 2 种不同的调节机制。

体内输注 ^{51}Cr 标记的血小板，需经 8 分钟才达到循环内的平衡。而血小板在脾脏内的输送时间为 (9.7 ± 1.6) 分钟，脾脏血液流量为总血液流量的 $(4.8 \pm 1.9)\%$ 。这种输送缓慢的机制可能与血小板进入脾脏后，黏附在脾索的网状内皮细胞或脾窦的内皮细胞表面，从而阻碍了血小板从脾池的释放有关。其次由于血小板经过曲曲弯弯的脾索时，穿过脾脏的速度较红细胞和白细胞慢，用电镜观察时，可见到脾索及脾窦存在大量的血小板。脾池的大小在很大程度上取决于脾脏血液流量的多少。注射肾上腺素时，脾脏的血液流量从每分钟的 4.8% 降到 1.6% ，致使循环血液流量增加，循环血小板数量随之增加 $25\% \sim 50\%$ 。

循环血小板池中的血小板分布用 ^{51}Cr 标记血小板进行灌注研究发现，血小板在血液循环中的最大回收率约为输入血小板总量的 67% ，而在无脾者中约为 90% 。用体表扫描法检测显示 ^{51}Cr 标记血小板输注后 15 分钟内，血小板主要在脾脏内，其放射活性超过其他脏器。在用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的血小板作灌注研究

中，采用体表放射活性扫描法测定时，发现 85%~95% 的血小板在灌注 30 分钟内从循环中消失，经过 6~24 小时逐渐返回到血液循环中，但即使如此，其 24 小时的回收率仅为枸橼酸钠抗凝血小板的 40%~80%，而这些血小板经输注后在肝脏中的扣留增高。这表明血小板的分布还受制备血小板条件的影响。

四、血小板寿命

血小板寿命的测定方法分为两类：核素法与非核素法。⁵¹Cr 能与腺核苷酸、肌动蛋白和肌球蛋白结合而定位于胞浆与线粒体内，用于体外测定特异性差，特别是在血小板减少的患者中，其使用范围受到限制。³²P 与血小板酶中的丝氨酸残基结合而定位于膜与开放管道，可用于体内或体外测定。⁵¹Cr 与 ³²P 对血小板存在损伤，而标记物释放后又可标记其他血小板，导致血小板寿命延长的错误结果。

¹¹¹In 与 ⁹⁹Tc 在近年来用于血小板标记。¹¹¹In 标记物存在于胞浆中，但不影响血小板的功能，放射活性分布在脾、肝及肺中，而血小板破坏时，骨髓中占较高的核素百分数。⁹⁹Tc 标记血小板存在寿命略有缩短的缺点。采用阿司匹林阻断环氧化酶，致使花生四烯酸代谢的终末产物丙二醛或血栓烷 B₂ 不能生成。检测这些代谢产物能间接地测定血小板的生成量及寿命，这项非核素法测得的结果与 ⁵¹Cr 标记法的结果有较好的一致性。

用 ⁵¹Cr 标记法测得的人血小板寿命为 9~12 天。在正常状态下，血小板生成与破坏处于动态平衡状态，血小板的每天更新率约为 $(35.0 \pm 4.3) \times 10^9 / L$ 。

五、血小板归宿

脾脏是血小板主要的归宿部位。根据放射活性体表扫描，无功效和衰老血小板从血液循环廓清后，30%~55%被脾脏扣留，30%~45%在肝脏，而骨髓及淋巴结中占3%~15%；在无脾状态下，70%~90%被扣留在肝脏，骨髓及其他部位占25%。

在人体中，血小板在维持血管完整性时存在着恒定丢失，其丢失的速度为 $(7\sim 10)\times 10^9$ /天。在血小板减少的大鼠中，注射 ^{35}S 标记的血小板，见血小板黏附在血管壁内膜上，并在30分钟内掺入到血管内膜，表明血小板存在着正常利用中的丢失。在病理状态下，如血小板受ADP、5-HT、肾上腺素、凝血酶、胶原、抗原-抗体复合物、细菌与病毒的作用，可以诱发血小板聚集。纤维蛋白原参与稳固血小板聚集体的作用，这些聚集体通过网状内皮系统清除。

血管壁的损伤可致使血小板寿命缩短，这可能是内皮细胞释放的t-PA使纤溶酶原转化为纤溶酶，后者能水解血小板膜表面糖蛋白分子的膜外侧段。血小板膜糖蛋白(GP)I b对纤溶酶的水解作用较GP II b/III a分子更为敏感。膜表面涎酸或唾液酸糖蛋白丢失的血小板寿命缩短。血小板表面唾液酸糖蛋白的丢失或细胞与非免疫性IgG结合量的增高是导致血小板从循环中被加速清除的主要原因。

受少量抗体作用的血小板在脾脏中被缓慢地清除，当存在大量抗体时，快速破坏血小板的主要部位在肝脏。如在慢性免疫性血小板减少性紫癜(ITP)中，血小板在脾脏中被缓慢地破坏，而在重度ITP中，血小板快速在肝脏被破坏。

第二节 血小板的形态结构

一、瑞特染色下的血小板形态

正常情况下，血小板在静止状态时，呈圆形、椭圆形或不规则形，无细胞核，平均直径为 $2\sim 3\ \mu\text{m}$ ，厚为 $0.5\sim 1.5\ \mu\text{m}$ ，体积为 $4\sim 8\ \mu\text{m}^3$ ，相对密度为 $1.047\sim 1.076$ 。胞质通常呈淡蓝色，透明，染色后呈浅红色或淡紫红色，内含嗜苯胺蓝颗粒，颗粒多集中在细胞的中央区或分散存在，细胞表面有时可见突起的伪足，血小板常聚集成团。在病理情况下，血小板的形态、大小、着色都可能有变化。当血小板直径在 $2.5\ \mu\text{m}$ 以上时，称为巨大血小板。巨大血小板见于血小板生成旺盛时或骨髓纤维化症、慢性粒细胞白血病等。正常人体内血小板的形态可分为 5 种类型。正常外周血液中无病理幼稚型和病理刺激型血小板(见表 1)。

二、位相显微镜下血小板形态

在位相显微镜下，血小板以颗粒形态悬浮在血浆中做布朗运动。黏着玻片后血小板可释放出各个伸缩性细丝。经过约 20 分钟，血小板胞浆又突然铺展成透明样片状，中心可见一些密度较深的颗粒(黏性变形)。这些形态变化可能与血小板的血块收缩和修补血管壁的功能有关。

表 1 血小板形态

类型	平均直径 (μm)	形状	颗粒	透明质	正常 比例
成熟型	2.0~3.0	圆形或椭圆形，外形整齐清晰	量多而粗，多位于中央或均匀分散	量少，浅红色或淡紫红色	96%
幼稚型	2.5~3.5	圆形或椭圆形，外形欠清晰	量少而细，隐约可见，分布不均匀	量多，色泽极浅，少数与血膜基质色泽相似	<1%
衰老型	2.3~3.9	圆形或椭圆形，边缘呈不规则星状突起等，外形清晰	量中，稍粗，密集而偏心分布	量少，呈淡红色或淡紫红色，常有空泡	<3%
变性型	2.4~4.2	形态不一，外形稍清晰，大小不等	量少，粗细不等，分布不均，少数密集呈沙粒状	量多，色浅，呈淡紫红色或浅紫蓝色，少数有空泡	<5%
巨型	6.7~7.9	圆形或椭圆形，外形清晰	量多而粗细不等，多集中于中央区或分布不均	量少，呈浅红色或淡紫红色	<0.2%
病理幼稚型	2.5~7.5	形状大小不一，外形清晰	量少而细，分布稀疏不均匀	量多，呈淡紫色或紫蓝色，偶见空泡	无
病理刺激型	4.2~9.6	呈腊肠形，少数呈锁链状、蝌蚪状	量多，粗细不等，密布或分散不均匀	量少，呈紫蓝色或紫红色	无

三、荧光显微镜下血小板形态

血小板在荧光显微镜下，呈细小点状橙色荧光，在镜下不易察觉。活体丫啶橙染色时呈绿色荧光，内含含有红色包涵物。

四、电子显微镜下血小板形态

在透射电镜下，血小板呈两面微凸的椭圆形或不规则形，直径为 2~4 μm ，表面可见微绒毛或指状突起。在矢状切面中，可见到

沿血小板质膜下呈环形分布的微管。在微管下的胞浆中可见血小板内多种颗粒和细胞器，如 α 颗粒(直径为 $0.2\sim 0.3\mu\text{m}$ ，圆形、椭圆形或杆状)、致密颗粒(较 α 颗粒小，圆形，电子密度很高)、糖原颗粒(分散或成堆分布)、溶酶体和过氧化物酶体等，此外，还有线粒体和微管。除了细胞器外，血小板还有2种特有的管道系统：开放管道系统和致密管道系统。这些管道系统在血小板收缩活动中起重要作用。

通常将血小板的结构分为周围区、溶胶-凝胶区、细胞器区及特殊膜系统。

(一) 周围区

正常血小板表面光滑，并无绒毛及细胞质突起，但可以见到凹陷的孔眼，其直径为 $500\mu\text{m}$ 左右，为血小板开放管道的表面开口，开放管道即由表面质膜凹陷形成。血小板表面的周围区由外衣、单位膜和膜下区3个部分组成。

1. 外衣

又称为糖萼，覆盖在血小板的外表面，主要由糖蛋白的糖链膜外段构成，厚度为 $15\sim 20\text{nm}$ 。与血小板黏附、聚集及免疫反应等重要功能相关的结构成分都与外衣有着密切的关系。许多黏附受体存在于外衣层中，如GP II b/III a(纤维蛋白原、血管性血友病因子、纤维连接蛋白、外连接蛋白、凝血酶敏感蛋白)、GP I a/II a(胶原)、GP I c/II a(层素)、GP IV(胶原)、GP I b(血管性血友病因子)、GP I b和PAR(凝血酶)等。

2. 单位膜

血小板单位膜又称为质膜，在透射电镜下呈现3层结构，其厚度约为7.5 nm，膜内含有颗粒，这种颗粒为镶嵌于细胞膜内的类脂双分子层中的蛋白质。血小板膜内颗粒数量及其分布与血小板黏附及凝血功能有关。单位膜起到了将血小板内外环境隔开的界膜作用，在单位膜中含有 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶和阴离子泵，维持着膜内外的离子浓度梯度，血小板因子3也存在于单位膜中，在血小板活化时，发生磷脂在膜位置的重新排列，表露在膜表面的部分构成加速血液凝固的催化表面，即为血小板因子3活性所在。

这种膜内的颗粒与血小板膜外侧面连接，在纤维蛋白形成或血块回缩后，膜内颗粒分布将发生改变，表明它可能是力的传递点；有人认为它是 α -辅肌动蛋白，因为免疫细胞化学方法观察到血小板无力症者的血小板膜上缺乏一种膜内颗粒，同时缺乏收缩蛋白和 GP II b/III a 。 GP II b/III a 在静息血小板上以单体形式存在，在聚集的血小板中， GP II b/III a 和许多蛋白，如GTP结合蛋白等掺入到骨架蛋白中。血小板的收缩功能与质膜存在着密切联系。

3. 膜下区

位于单位膜下方与微管外侧之间。在静息血小板中，细胞质中的颗粒是不会与单位膜接触的。膜下区含有一些纤维成分，称为膜下细丝。在盘状血小板的微管环边缘可以见到这些细丝；细丝存在于细胞膜与环形微管之间的空隙区内，其性质为一种短小的肌动蛋白纤维，它与细胞骨架蛋白连接；在功能上，膜下肌动蛋白细丝可能与环形微管在维持血小板盘状外形及伪足突起中起作用。

膜下肌动蛋白与许多受体的跨膜段存在密切联系，它们提供了

这些受体与其配体相互作用产生膜平面移动的动力，使受体从质膜向开放管道运动。同时，它也为产生血小板伪足及收缩提供动力。血小板膜糖蛋白除了起受体作用外，也与细胞骨架联结，参与细胞收缩作用。在静息血小板中，有 3 种糖蛋白(GP I a、GP I b 和分子质量为 250 000 U 的糖蛋白)通过肌动蛋白结合蛋白与肌动蛋白细丝联结。在血小板聚集时出现 GP II b/III a 复合物与肌动蛋白细丝联结。

(二) 溶胶-凝胶区

在电镜下可以看到血小板内侧的细丝状结构，基质中的纤维状成分的聚合与解离构成了基质中的溶胶或凝胶状态；在血小板内侧的基质，其凝胶状的成分是多于溶胶状的，鉴于这种特征，被称为溶凝区，它们的功能是支持血小板盘状外形和内在收缩作用，是血小板的骨架部分。

血小板基质包括 3 个纤维系统：微管、微纤维及膜下细丝，最重要的是环形微管。

1. 微管

是一种非膜性管道结构，直径约 25 nm，由 8~25 圈环形管组成，形成一个弹簧圈。在赤道平面的切片上，微管沿着质膜下方呈环状排列，与质膜之间为膜下区所隔，微管与质膜并不接触，微管间彼此分离，管间偶见小桥联结。在垂直平面上，可见细胞两端的微管横断面。微管蛋白是构成微管的基本单位(微管蛋白 A 和 B)，2 种蛋白(A 和 B)聚合成二聚体。血小板微管并无收缩作用。

2. 微纤维

它是一种实心的细丝，在静息血小板中通常不易见到，而血小板活化时，可大量出现在细胞质中，细丝直径为 5 nm 左右，以及不到 1% 含量的短小粗丝，前者由肌动蛋白构成，后者由肌球蛋白构成。它们是血小板主要的收缩作用成分。有许多蛋白调节着细丝的形成，其与肌动蛋白、肌球蛋白构成了血小板的收缩系统。

(1) 参加收缩作用的蛋白质

1) 肌动蛋白：是血小板中含量最丰富的蛋白质，占细胞总蛋白的 15%，浓度约为 700 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/L)，分子质量为 425 000 U，由 α 单体和 β 单体组成。肌动蛋白在血小板中存在 2 种形式，一种是单体，另一种是聚合物，两者之间存在着平衡。在静息血小板中，大多数肌动蛋白以球形的单体状态存在，但活化后肌动蛋白发生聚合，大多数肌动蛋白以纤维形式出现，这 2 种形式之间的转变是快速的(秒级速度)。

2) 肌球蛋白：含量很少，只占总蛋白的 1%~2%。由 6 个多肽链组成：2 条分子质量为 200 000 U 的重链，2 条分子质量为 20 000 U 的和 2 条分子质量为 16 U 的轻链。肌球蛋白的功能依赖于分子质量为 20 000 U 的轻链磷酸化。在静息血小板中，仅 10% 的轻链发生磷酸化，而活化血小板中，则几乎 100% 发生磷酸化，轻链的磷酸化作用依赖肌球蛋白激酶，只有在肌球蛋白轻链发生磷酸化时，肌球蛋白才能组装成粗丝，并与肌动蛋白相互作用，通过肌球蛋白 ATP 酶提供的能量，使肌球蛋白收缩，提供了收缩力。

(2) 调节肌动蛋白聚合作用的蛋白质

1) 廓蛋白：为分子质量为 17 000 U 的碱性蛋白质。在静息血

小板中与 G 型肌动蛋白构成 1 : 1 复合物, 这种结合阻碍了纤维形成的成核作用及肌动蛋白的聚合。当血小板活化时, 廓蛋白与肌动蛋白迅速解离, 提供了组建成纤维聚合的条件。廓蛋白影响着细胞代谢过程。此外, 廓蛋白还能使肌动蛋白上的 ATP 置换为 ADP, 从而降低肌动蛋白的聚合作用。但是, 廓蛋白的含量仅为肌动蛋白的 14.3%, 而且与肌动蛋白的亲合性也不高, 所以在阻碍肌动蛋白聚合的成分中, 廓蛋白只是其中之一。

2) 肌动蛋白分子与核苷酸的结合状态: 肌动蛋白分子与 ADP 或 ATP 结合的本身对聚合程度就存在着明显的影响。ADP-肌动蛋白发生聚合时所需的阈浓度较 ATP-肌动蛋白高 25 倍, 但聚合后 ATP 即被水解, 因此在纤维中的肌动蛋白主要是与 ADP 结合。ADP-肌动蛋白叠加在纤维状肌动蛋白纤维上的能力低于 ATP-肌动蛋白。因此, ADP-肌动蛋白与 ATP-肌动蛋白之间的平衡在纤维形成的程度上起调节作用。

3) 胸腺素 β 4: 为分子质量为 5 000 U 的肽, 细胞内浓度约 600 pmol/L, 在静息血小板中与肌动蛋白结合成复合物, 其功能可能是阻碍肌动蛋白的聚合。

(3) 调节纤维形成与编织, 促进肌动蛋白纤维形成及延伸的蛋白质

1) 肌动蛋白结合蛋白(ABP): 分子质量为 560 000 U, 由 2 个分子质量为 280 000 U 的亚单位组成, 它分布在整个血小板中, 参与肌动蛋白细丝的交联, 促使肌动蛋白细丝构成网状结构, 以及胞浆由溶胶状变成凝胶状。每个 ABP 分子的亚单位能结合 1 个分子的肌动蛋白而引起交联, 这种交联可被依赖 Ca^{2+} 的蛋白水解酶水解而失去与肌动蛋白交联的能力, 这种过程则有助于血小板内的肌

动蛋白细丝重组。

2) α -辅肌动蛋白：为分子质量为 200 000 U 的蛋白质，存在于静息血小板的整个胞浆中，其功能为介导肌动蛋白的交联，促使肌动蛋白纤维发生边对边的联结，使肌动蛋白纤维编织成束状。 α -辅肌动蛋白能够加强 ABP 的功能。

3) 凝结蛋白：为分子质量为 81 000 U 的蛋白质。在调节肌动蛋白纤维中具有 2 种作用，在低浓度钙的条件下，能促使单体的肌动蛋白发生成核作用及延伸纤维长度，而对于纤维状的肌动蛋白，它能够通过插入到纤维的肌动蛋白分子之间来断开肌动蛋白分子之间的非共价键的联结。这种插入致使肌动蛋白由 1 个分割成 2 个，创造新的叠加端。在活化的血小板中，它调节肌动蛋白细丝与肌动蛋白结合蛋白和 α -辅肌动蛋白的相互作用，促进凝胶结构的形成。

(4) 血小板肌动蛋白纤维的组装与卸装

在细胞质中的单体肌动蛋白通常以与 ATP 或 ADP 结合的形式存在，由于 ATP-G-肌动蛋白与肌动蛋白纤维的亲合力较 ADP-G-肌动蛋白高，因此，在肌动蛋白纤维的棒端主要是与 ATP-G-肌动蛋白的叠加，成为 ATP-G-肌动蛋白的载帽端。结合在纤维上的 ATP-G-肌动蛋白被水解成 ADP，并在点端以 ADP-G-肌动蛋白的形式从纤维上解离。廓蛋白可使 G-肌动蛋白上的 ADP 置换成 ATP，使 ATP-G-肌动蛋白的细胞质池再生成。廓蛋白和胸腺素 β_4 均能与肌动蛋白单体结合形成复合物而阻止细胞质中游离的肌动蛋白单体浓度的升高，降低纤维形成。凝结蛋白在血小板活化时由于细胞质内 Ca^{2+} 浓度升高而活化，这种蛋白通过下列 2 种机制促进单体的肌动蛋白聚合成纤维状细丝：①构成新的纤维端，提供单体叠加的纤维；②凝结蛋白与肌动蛋白单体结合，组成新的纤维核心。

(5) 血小板活化与外形改变

静息血小板的盘状外形由微管维持，富含收缩蛋白的骨架位于质膜下方，肌动蛋白纤维从中央核呈轴射状伸向细胞四周， α 颗粒、致密颗粒、线粒体随机分布在整個细胞浆内，开放管道入口呈瓶颈状狭窄，管口并无颗粒。细胞活化时，细胞由盘状形变为球形，出现突起，颗粒向细胞中央簇集，肌动蛋白单体聚合成纤维，在细胞中央与肌球蛋白相互作用形成收缩胶，围绕在颗粒四周，而在突起中构成肌动纤维束。微管在最初阶段卸装而暂时消失，随后与收缩胶一起包裹在簇集颗粒的四周。与此同时，充满着肌动蛋白纤维的伪足伸展，颗粒与开放管道开始融合，开放管道的腔内出现颗粒蛋白。此时开放管道的瓶颈狭窄处见明显扩大，颗粒内容物分泌到细胞外(释放反应)。在受体与细胞外基质黏附时，肌动蛋白骨架蛋白与细胞表面黏附受体之间的复合物联结着受体的胞内段与肌动蛋白纤维，传递骨架蛋白的收缩力，参与血块回缩。

(三) 细胞器区

采用电子显微镜、免疫细胞化学、组织化学、放射自显影等技术可见到血小板内有许多细胞器及内容物，包括 α 颗粒、溶酶体、致密颗粒、过氧化酶体、高尔基体、线粒体及糖原颗粒等，但无细胞核。

1. α 颗粒

为血小板中最丰富的颗粒，圆形，直径为300~500 nm，表面积为0.40~0.471 μm^2 ，体积为0.016~0.020 μm^3 ，外有界膜包围，内容物呈中等电子密度，有些颗粒中央有电子密度稍高的核

心，形似牛眼，故有人称其为牛眼颗粒。

α 颗粒含有许多蛋白，这些蛋白分别在促进血小板黏附、聚集、细胞生长及血块回缩与溶解中起重要作用。 α 颗粒含有的主要内容物包括：血小板因子 4(PF4)、 β -血小板球蛋白(β -TG)、血管性血友病因子(vWF)、皮肤生长因子、 β 1 转化生长因子、因子 V、血小板源生长因子(PDGF)、凝血酶敏感蛋白(TSP)、纤维蛋白原(Fg)、免疫球蛋白(Ig)G、白蛋白、纤维连接蛋白(Fn)、P-选择素(GMP-140 和 GMP-33)、富组氨酸糖蛋白、GP II b/III a、GPIb、外连接蛋白、因子 XIII、蛋白 S、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PA1-1)、C1 脂酶抑制物、 α 2 巨球蛋白、 α 2 抗纤溶酶、 α 1 抗胰蛋白酶、因子 XIa 抑制物及血小板碱性蛋白等。

α 颗粒内容物部分来源于巨核细胞合成，如 PF4、 β -TG、vWF 等，部分可能由巨核细胞从血浆中摄取所得，如 PDGF、TSP、Fg、IgG、白蛋白等。

血小板 α 颗粒中的内容物主要有两个来源，除了上述的巨核细胞途径外，另一种途径来源于血小板的胞饮作用，如 PF4、 β -TG、TSP、PDGF、vWF、因子 V 和 Fg。其中有些蛋白，如纤维蛋白原，还可能通过被动输入而进入 α 颗粒中。

近年来，发现纤维蛋白原受体不是一种静息状态的结果，血小板内部的 GP II b/III a 定位于 α 颗粒膜及管道系统表面，在 α 颗粒与质膜之间的 GP II b/III a 存在着交换。用免疫电镜可见纤维蛋白原受体在静息血小板中移动，而在伸展血小板中这种移动明显增加，这种移动依赖肌动蛋白骨架蛋白的功能。

在 α 颗粒表面除了存在与质膜交换的纤维蛋白原受体外，血小板活化后 α 颗粒膜上有些蛋白则表达在血小板膜上，这些蛋白在静

息血小板表面基本不存在，如 P-选择素、活化状态的 GPⅡ b/Ⅲ a，这些蛋白在血小板表面的出现作为血小板活化的标志物已被广泛应用。

2. 致密颗粒

这种颗粒因其内容物的电子密度高而命名，其直径为 250～300 nm，略小于 α 颗粒。研究表明致密颗粒也是一个贮存器官。在致密颗粒中含有的物质，包括 ADP、ATP、 Ca^{2+} 、5-HT、P-选择素等。在血小板中，约 65% 的 ATP 和 ADP 贮存在致密颗粒中，称为贮藏池，余下 35% 存在于胞浆的代谢池中。血小板可以从周围摄取 5-HT，贮存在血小板中的 5-HT 含量达血液中总量的 90%。致密颗粒在功能上与血小板聚集有关，颗粒内的 ADP、5-HT 的释放可导致血小板聚集，在贮藏池病中缺乏致密颗粒，血小板对 ADP 缺乏聚集反应。

3. 溶酶体

是细胞的消化装置。在形态上不易与 α 颗粒区别，其直径为 175～250 nm，用特殊的电镜细胞化学方法才能鉴别，在血小板颗粒中占很少一部分。颗粒有界膜包围，内含酸性磷酸酶、 β -N-乙酰氨基葡萄糖酶、 β -半乳糖苷酶、 β -葡萄糖苷酸酶、 α -半乳糖苷酶、LAMP-1、LAMP-2 等。在巨核细胞中可以检测出溶酶体的酶。溶酶体的内容物只在强诱导剂如凝血酶、胶原等作用时才释放。

4. 过氧化物酶体

又称为微体，在形态上与颗粒相似，存在于血小板细胞质及巨核细胞中。小体内含过氧化氢酶，能降解过氧化氢，血小板含少量

过氧化物酶体，其功能尚不清楚。

5. 其他器官或内容物

线粒体呈圆形或卵圆形，由内外两层膜结构组成，外膜平滑而内膜向线粒体内折叠形成线粒体嵴，呈板层状，线粒体基质充满内膜围成的腔内，它是血小板内进行生物氧化作用、产生 ATP 供应细胞活动能量的部位。血小板活动的能量来源于糖原分解，血小板中的糖原颗粒是一种颗粒状内容物，成堆或散在地分布于细胞质中。在血小板中还可见少量内质网、小泡及高尔基膜囊结构等。

（四）膜系统

血小板存在特殊的膜系统，包括开放管道系统、致密管道系统以及膜复合物。

1. 开放管道系统

开放管道系统是血小板表面质膜凹陷在血小板细胞质内部形成的曲折管道系统，存在于静息的、活化的或聚集的血小板中。在切面上可见大小不等的透明管泡状结构。开放管道系统的存在扩增了血小板与外界接触的表面积，提供了多种细胞进入血小板深部的通道；开放管道系统也是血小板释放产物向外分泌的通道，通过颗粒与开放管道系统管道之间的膜融合，致使颗粒内容物经开放管道系统到达细胞外。

2. 致密管道系统

致密管道系统的管道较开放管道系统细，不与外界相通，在细

胞质中随机分布，其内容物为无定形物质。在血小板切片中，可见有 1~2 条管道位于环形微管附近，提示了致密管道系统与环形微管的形成及稳定有关。细胞化学研究证明血小板致密管道系统具有过氧化酶活性，致密管道系统是血小板前列腺素的合成部位，血小板的环氧化酶定位在致密管道系统中。致密管道系统相当于肌细胞的内质网，是血小板贮存钙的部位(钙泵)，在致密管道系统膜上含有钙泵蛋白质(Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶)，能将细胞质内的钙摄入到致密管道系统中，维持细胞质内的钙处于低浓度水平。

3. 膜复合物

开放管道系统和致密管道系统是存在着相互联系的两个系统，在结构和功能上有着密切的联系。切片中，通常在 1~2 个细胞质区域内可见 2 种管道系统构成的复合体(膜复合体)，外形多不规则。在复合物体内，开放管道系统成堆或成串地在一起，而致密管道系统交错地穿插排列在开放管道系统之间。

血小板膜系统起源于巨核细胞，开放管道系统来源于巨核细胞的质膜，而致密管道系统来源于巨核细胞的粗面内质网。在血小板中，内质网表面已没有附着的核糖体，故而是一种残留的内质网。开放管道系统与致密管道系统除具有上述各自的独特功能之外，在血小板收缩活动中也起重要作用。

第三节 血小板的计数

计数是指单位体积(L)周围血液中血小板的数目，可以采用镜

下目视法行血小板计数，目前多用自动化血细胞分析仪检测。正常人外周血的血小板计数为 $(100\sim 300)\times 10^9/L$ 。一般情况下，外周血中血小板数目较为稳定，但在运动、进餐后血小板数目可增加，女性在月经期血小板可有减少，呈周期性波动。

（一）镜下目视法

用适当的稀释液溶解红细胞，将血小板进行一定量稀释，混匀注入计数池内，在相差显微镜下进行计数，通过换算，即可获得单位体积内血小板数。

（二）自动化血细胞分析仪

按其换能器工作原理分为四类：电阻抗法、电容法、光电法和激光法。目前，常用的有电阻抗法和激光法。

电阻抗法血细胞分析仪是1953年美国人库尔特发明的。仪器的主要部分是传感器，又称为小孔管，小管内外有正、负电极，当混悬于导电稀释液中的血细胞通过一定直径（测白细胞者小孔直径为 $100\mu\text{m}$ ，红细胞、血小板为 $70\sim 80\mu\text{m}$ ）的小孔时，小管内外有电流通过，根据待测细胞通过小孔时产生的电阻变化来计算血液中的血细胞数量（细胞大小不同，产生电阻也不同）。20世纪80年代以来，激光法应用于血液分析，当用激光束照射时，每个血细胞都会产生散射，散射的大小与血细胞的直径成正比，再经过光电转换为不同振幅的电脉冲。据此计算出各种血细胞的数目。用自动化血细胞分析仪测定血小板，除了可以测定血小板的数目，还可以测定血小板平均体积和血小板分布宽度。

(三) 临床意义

1. 血小板减少

血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 称为血小板减少。引起血小板减少的常见原因如下。

(1) 血小板的生成障碍：如再生障碍性贫血、急性白血病、急性放射性损伤、骨髓纤维化晚期等。

(2) 血小板破坏或消耗增多：如特发性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮(SLE)、恶性淋巴瘤、新生儿血小板减少症、输血后血小板减少症、弥散性血管性凝血(DIC)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)/溶血性尿毒综合征(HUS)、脾功能亢进等。

(3) 血小板分布异常：如脾大(肝硬化、Banti综合征)、血液稀释等。

(4) 家族性血小板减少：如巨大血小板综合征等。

注意事项：在自动化血细胞计数仪测定血小板数时，对血小板减少的标本要注意排除假性血小板减少。疑为假性血小板减少时，做血涂片或镜检计数法即可确诊。血涂片可鉴别EDTA-PTCP(EDTA依赖性假性血小板减少症)与真性血小板减少。取患者EDTA抗凝血立即涂片，显微镜下可见血小板凝集。反复多次血小板计数，更换抗凝剂及检查血涂片中血小板分布情况有助于诊断假性血小板减少。必要时采用人工计数或流式细胞仪计数。

2. 血小板增多

血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 称为血小板增多。引起血小板增多的原因如下。

(1) 原发性增多：常见于骨髓增殖性疾病，如慢性粒细胞性白

血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症等。

(2) 反应性增多：如有急性感染、急性溶血、急性失血、某些肿瘤等，血小板一般在 $500 \times 10^9/L$ 以下。

(3) 其他：可见于脾切术后。

3. 血小板平均体积(MPV)

代表单个血小板的平均体积，正常为 $7 \sim 11$ fL。

(1) MPV 增大：见于血小板破坏增多而骨髓代偿功能良好者，如 ITP、DIC；造血功能抑制解除后，如急性白血病缓解期。MPV 增加是造血功能恢复的首要表现。

(2) MPV 减小：见于骨髓造血功能不良，血小板生成减少，如再生障碍性贫血；急性白血病化疗期 MPV 可减低；另外，MPV 随血小板数持续减小是骨髓造血功能衰竭的指标之一。

4. 血小板分布宽度(PDW)

反映血液内血小板容积大小的离散度，用血小板容积大小分布宽度的变异系数表示。PDW 越小表明血小板的均一性越高，PDW 越大表明血小板大小不等的程度越高。其临床意义不清楚。PDW 增大见于慢性粒细胞性白血病、巨幼红细胞性贫血、巨大血小板综合征(BSS)及血栓病后。PDW 增大可能与巨核细胞倍体数增大有关。

第四节 血小板的功能

血小板的主要生理作用是参与止血，防止损伤后的血液丢失。

血小板的黏附、聚集、释放反应以及凝血功能是完成正常止血功能的基本因素。除此之外，血小板还参与炎症反应、免疫反应及支持内皮完整性。

一、血小板的初期止血功能

止血是一个由多种细胞或成分共同参与的复杂、连续的过程，通常可人为地分为初期止血和二期止血两个阶段。初期止血反应包括好几个步骤，首先是受损的血管壁发生收缩，使局部血液流动变慢与减少。血液中的血小板在血管性血友病因子(vWF)存在下黏附于受损血管处暴露的内皮下组织，这是初期止血的第一步。黏附的血小板被内皮下组织(如胶原等)或局部形成的凝血酶所激活，发生释放反应和花生四烯酸代谢，分泌释放的ADP及后者形成的血栓烷A₂均可引起血小板聚集，血浆纤维蛋白原参与聚集团块——白色血栓的形成。内皮细胞产生的前列环素(PGI₂)抑制血小板聚集。血小板在初期止血过程中发生黏附-变形-释放-聚集等反应，统称为血小板的活化反应。当血小板在体外受到刺激后亦会立即发生这些活化反应。

(一) 血小板黏附功能

血小板与非血小板表面的黏着称为血小板黏附作用，是血管受损后参与正常止血反应的第一步，也是病理性血栓形成的重要一步。当血小板黏着在受伤血管壁时，使流经这些血小板的循环血液中的血小板有可能与其黏附(聚集)，提供局部的血小板栓子形成的基本条件，促使出血停止。参与血小板黏附反应的因素包括血小

板、内皮下组织和血浆成分。

1. GP I b-IX-V 复合物

血小板参与黏附反应主要依赖于 GP I b-IX-V 复合物中的 GP I b。在血管性血友病(vWD)患者的血浆中,当加入正常血浆时则能纠正患者的体外血小板黏附作用,说明了血浆 vWF 是血小板黏附于受损血管的另一个重要的因子。参与黏附反应的内皮下成分主要是胶原纤维,但在大血管中则包括在微纤维上的黏附;已知有 18 种胶原,在血管壁上主要为 I、III、IV、V、VI 和 VII 型胶原。其中 I、III、VI 型胶原对流动状态下的血小板黏附和聚集最重要。黏附反应依赖二价阳离子。血小板与 I、III、IV 型胶原黏附依赖于 vWF,而黏附于非纤维状胶原 I 型和 III 型时需依赖纤维连接蛋白(Fn)。

在黏附反应中,vWF 是血小板黏附于胶原上的桥梁。vWF 来源于血浆或血小板的 α 颗粒。血小板上有 3 个 vWF 结合点,分别存在于 GP I b 氨基端、GP II b/III a 羧基端和氨基端。在与胶原结合中,vWF 分子中的二聚体 440 000 U 亚单位首先与 GP I b 结合,这种结合导致血小板活化,致使 GP II b/III a 分子上 vWF 受体暴露,产生 vWF 与 GP II b/III a 的结合反应。

当血小板黏附到内皮下组织时,vWF 分子与内皮下成分胶原纤维的相互作用,导致 vWF 分子构型改变,使这种分子具有与未活化血小板上的 GP I b 结合能力,使血小板黏着在血管壁上。而在正常情况下,血液中的 vWF 并不与 GP I b 结合。血小板能快速黏附于分子量异常巨大的 vWF 分子上,高分子量 vWF 多聚体较低分子量 vWF 多聚体的黏附作用强。血小板黏附在胶原、Fn、血

纤蛋白原(Fg)及纤维蛋白时,必须有 vWF。血小板 GP I b 在膜上与 GP V 和 GP IX 形成非共价的复合物,但配体只结合在 GP I b 上。GP II b/III a 也参与黏附作用,但必须在形成复合物的活化状态下才具有这种功能。

血小板也能黏附于周围的 Fg 和 vWF,是扩大止血栓子和促进止血过程的一个重要机制。在血小板活化时,血小板黏附能力及底物特异性发生改变,扩大了参与黏附作用的血浆蛋白成分,如 vWF、Fg、Fn、玻连蛋白(VN)等,增强了血小板在初期止血中的作用。

2. 其他黏附受体

血小板黏附反应除 GP I b 之外,在血小板上还有其他的黏附蛋白参与,如 GP I a/II a、GP VI,以及可能还有 CD36 和 CD31。它们是胶原受体,通过与胶原的相互作用而参与黏附作用,其中 GP VI 是最重要的。

3. 流动下的血小板黏附特征

近年来的研究,已注意到血小板黏附反应中的血液流动因素的影响,并已有了较广泛、深入的研究。流动状态下,血小板在内皮下组织表面的覆盖率明显受流动条件的影响,在壁切变率为 500 s^{-1} 、 $2\ 000\text{ s}^{-1}$ 、 $4\ 000\text{ s}^{-1}$ 时,覆盖率分别为 23%、43%、68%。显示着血小板在内皮下表面的沉着作用随着切变率的增高而增加。不同切变率对血小板的黏附作用存在差异:①在低切变率作用时,它只影响血小板向管壁输送的速度与频率;②在高切变率时,它影响到血小板与配体之间的相互作用特征。

GP I b 是参与黏附作用的主要黏附受体,缺乏 GP I b 时无论

在高切变率还是低切变率条件下均不能黏附于内皮下组织。vWF 是支持这种黏附作用的主要桥梁分子。在静息状态下，当 vWF 被吸附在胶原上时，GP I b 是黏附所必需的。GP II b/III a 在非流动条件下可以与 Fn、vWF、Fg、TSP 或胶原联结，但在流动条件下，GP II b/III a 只与 vWF 结合，并使黏附的血小板在表面伸展，使血小板牢固地黏着在表面上，经得住高切变率时血流的冲刷而不脱落。血小板 GP I a 在流动条件下也是参与黏附作用的受体之一，当缺乏 GP I a 或用抗 GP I a 单抗时，血小板在胶原纤维上的黏附率明显下降。

虽然在静息状态下有多种蛋白参与血小板的相互作用，如 I 型胶原、III 型胶原、Fn、vWF、层素、外连接蛋白等；但是在流动条件下，只有 Fn 和 vWF 支持血小板的黏附作用。Fn 是参与血小板黏附作用的另一种血浆蛋白，在非流动情况下，Fn 的受体为 GP I cII a 复合物，而流动情况下其受体为 GP I b。由于 GP I b 与 Fn 之间的亲和力低，当切变率低于 500 s^{-1} 时，即使缺乏 vWF 因子，也不影响其黏附作用；但在高切变率下 Fn 就不能支持黏附作用。血小板黏附于纤维蛋白网能巩固和扩大血栓子，有利于正常止血。血小板在纤维蛋白上的黏附通过两个机制：①直接机制，即 GP II b/III a 与纤维蛋白直接结合；②间接机制，即 GP I b 通过 vWF 与纤维蛋白联结。在非流动状态下，血小板在纤维蛋白上的黏附是通过直接机制，但需要活化的血小板。血小板在流动状态下的黏附机制尚未完全阐明。

（二）血小板聚集功能

血小板彼此黏着现象称为聚集。聚集不同于凝集之处在于聚集

需要有生命活力的血小板，而凝集则不需要。通过在破裂血管处的血小板聚集体的形成，可使血液流出停止，起到止血的作用。参与血小板聚集的主要因素是血小板膜糖蛋白(GP II b/III a)、在 Ca^{2+} 存在条件下，通过血浆纤维蛋白原与 GPIIb/IIIa 联结而使分散状态的血小板聚集在一起。所以，血小板聚集是生理止血的重要功能。

在血小板无力症中，由于血小板缺乏聚集功能而导致出血。血小板聚集在正常止血过程中可发生在受损血管处，但也可以在非外伤的情况下由不同原因导致的血管内的血栓形成。血小板聚集功能在正常止血及病理性血栓形成中有着重要作用。

血小板聚集可由两类不同机制诱发，一类为各种化学诱导剂；另一类由流动状态下的切应力作用所致。在体内的血小板聚集反应中，可能会同时存在上述两类机制。以下将对上述两类机制诱导的血小板聚集进行简述。

1. 血小板聚集诱导剂及其受体

血小板聚集诱导剂按其在正常体内存在与否可划分为两类：生理性诱导剂，如 ADP、肾上腺素、胶原、凝血酶等；非生理性诱导剂，如细菌、病毒、免疫复合物、某些药物如奎尼丁等。在体外的血小板聚集仪测定中，按其作用的强度分为强、弱两类血小板诱导剂。现已证实，在上述诱导剂中已发现部分诱导剂在血小板表面存在其相应的受体。以下将对不同诱导剂、受体、血小板活化及聚集机制进行介绍。

(1) ADP

ADP 诱导血小板聚集的机制主要是通过血栓烷 A_2 (TXA₂) 的形成及有限的颗粒内容物的释放(不超过 α 颗粒或致密颗粒内容物

的 1/4)。低浓度的 ADP($0.1\sim 1\ \mu\text{mol/L}$)诱导的血小板聚集反应是可逆的(第一相聚集);在中等阈值浓度的 ADP 诱导的血小板聚集反应中,常见到两个时相的聚集曲线,第二相聚集为同时发生的释放反应的产物所致;在高浓度 ADP 作用时,聚集反应是不可逆的,由于第一相反应与第二相反应相继发生,因此形成单一的聚集波。

ADP 诱导血小板聚集,需要 Ca^{2+} 和纤维蛋白原的参与,在悬液中 Ca^{2+} 的最佳浓度为 $1\ \mu\text{mol/L}$ 。在血小板聚集试验中,由贫血和红细胞增多症所致的比容变化如果未调整抗凝剂的量也能影响血小板的聚集程度。EDTA 有螯合 Ca^{2+} 的作用,能完全取消血小板的聚集作用。纤维蛋白原与血小板受体联结是通过纤维蛋白原上的两个特异的识别位点,在活化的血小板表面能结合 $16\sim 80\ 000$ 个纤维蛋白原分子。

(2) 肾上腺素通过 α_2

肾上腺素能受体的介导可引起双相血小板聚集,其作用浓度为 $0.1\sim 10\ \mu\text{mol/L}$ 。肾上腺素可促进细胞外的钙内流、磷脂酶 A2 的轻度活化,以及细胞浆“碱性化”,上述作用均与鸟嘌呤核苷酸的调节作用有关。肾上腺素还能增强其他诱导剂的血小板聚集作用。 α_2 肾上腺素能受体与 $\text{G}_{\alpha q}$ 型 G 蛋白耦联,受体为 $64\ 000$ U 糖蛋白,但含糖量少,每个血小板约有 300 个受体。

(3) 凝血酶

为强诱导剂,无论血小板是否发生聚集,均能产生不依赖 TXA₂ 的分泌作用。故在凝血酶诱导的血小板聚集中,阿司匹林也不能抑制聚集反应。凝血酶可引起血小板单相或双相聚集,在浓度低于 $0.1\ \mu\text{mol/L}$ 时,引起外形改变,随即发生第一相聚集;浓度为 $0.1\sim 0.3\ \mu\text{mol/L}$ 时,则可引起第二相聚集。凝血酶引起的释放

反应和聚集反应同时发生。

(4) 血小板活化因子(PAF)

可能通过一个不同于 ADP 和凝血酶的机制引起血小板聚集。血小板受这些刺激物，如凝血酶、胶原和 Ca^{2+} 载体的作用，可合成 PAF；但 ADP 和花生四烯酸无此作用。PAF 可诱导凝血酶脱颗粒的血小板聚集，而阿司匹林及 ADP 清除剂不抑制 PAF 诱导的血小板聚集，显示了 PAF 诱导的血小板聚集是不依赖前列腺素-血栓烷系统和 ADP 的第三种途径。与 ADP 不同，PAF 与凝血酶可以利用血小板释放的纤维蛋白原及钙引起血小板聚集。

(5) 胶原

胶原诱导的血小板呈不可逆聚集，在聚集出现前有一个延缓期，随后形成一个单相聚集波。温度并不影响胶原诱导的血小板聚集过程。在血小板表面有多个胶原受体，目前认为主要的受体为 $\alpha 2\beta$ 、 GPVI 、 GP I b VIX 。胶原诱导的聚集是通过 ADP 的释放和前列腺素-血栓烷系统的代谢产物形成。

(6) 瑞斯托菌素

这种抗生素能使正常血小板和正常 vWF 分子存在下的血小板聚集，即需要 GP I b 和 vWF 参与，但不需要 Ca^{2+} 。虽然当 vWF 与 GP I b 结合时可以引起血小板活化，但是当采用福尔马林固定的血小板做试验也能产生聚集，所以，用瑞斯托菌素诱导的反应称为凝集而不是聚集。此项试验在临床上用于 GP I b 或 vWF 缺陷相关疾病的诊断，如巨大血小板综合征和血管性血友病(vWD)诊断。

(7) 花生四烯酸

血小板膜上并无花生四烯酸受体，外源性花生四烯酸作用于血小板时，通过环氧化酶-1 的作用转化为 PGG_2 和 PGH_2 ，随后在

血栓烷 A₂ 合成酶的作用下转变为血栓烷 A₂(TXA₂), 后者作用于血小板膜上的 TXA₂ 受体引起血小板聚集。阿司匹林通过乙酰化环氧酶-1, 阻断花生四烯酸代谢而起到抗血小板的作用。

(8) 5-HT

5-HT 在血小板上有两类受体, 分别与它的摄取和激活血小板而引起聚集有关。5-HT₂ 受体为 G 蛋白耦联受体, 由 471 个氨基酸组成, 与配基结合的部分位于疏水区, 在该区中的 II、III 穿膜区的天冬氨酸和 VII 穿膜区的天冬氨酸是受体与配体结合的关键部位, 当 5-HT₂ 与受体结合时, 胞浆中的 Ca²⁺ 水平升高。5-HT 是血小板聚集的弱诱导剂, 在介导血小板聚集的同时有放大其他诱导剂和缩血管的作用。

2. 血小板膜糖蛋白 II b/III a 上的纤维蛋白原受体

在血小板聚集反应中, 需要有 Ca²⁺、纤维蛋白原和完整的 GP II b/III a 复合物存在。血小板通过与纤维蛋白原的联结而产生聚集, 而血小板联结纤维蛋白原的结合点位于 GP III a 分子上。血小板无力症的患者由于 GP II b/III a 分子质或量的异常可导致血小板聚集能力降低或消失, 采用抗 GP II b/III a 单克隆抗体或含有 RGD 序列的蛇毒也能阻断血小板对不同聚集诱导剂的聚集反应, 这一基本原理构成现代的 GP II b/III a 拮抗剂应用的理论基础。在静息的血小板中, GP II b/III a 并不与纤维蛋白原结合。

在诱导剂致使血小板活化时, GP II b/III a 分子上的纤维蛋白原受体暴露, 从而使血小板能与血浆中的纤维蛋白原发生结合-聚集。血小板 GP II b/III a 复合物是由 GP II b 与 GP III a 2 种糖蛋白在膜上以 1:1 构成的复合物, 在静息血小板中, 复合物的分子数约

为 50 000/血小板，在复合物解离时，其受体功能丧失。

3. 血小板聚集的调节系统

主要通过前列腺素 TXA、 Ca^{2+} 及环腺苷酸(cAMP) 3 个系统调节。

4. 切应力诱导的血小板聚集

血小板聚集也可由力学的作用直接发生，不需要任何诱导剂。血小板聚集在切应力为 1.2 Pa 的强度下即可发生，但很快发生解聚；在 6~8 Pa 时，形成稳定的血小板聚集体。红细胞及 ADP 可促进血小板聚集体的形成。切应力诱导的血小板聚集机制与化学诱导剂不同。在低切应力(1.8 Pa)作用下，参与聚集的成分为 GP II b/III a、纤维蛋白原及 Ca^{2+} ；在高切应力(10.8 Pa)作用下，参与聚集的成分为 GP I b、GP II b/III a、血浆 vWF、 Ca^{2+} 。

研究发现，在动脉中血小板栓子的形成主要取决于切应力对血小板的作用和 vWF 的参与，主动脉粥样硬化斑块处，狭窄部位导致高切应力的发生。在 vWF 存在下，导致血小板聚集。

(三) 血小板释放反应

在血小板受到生理刺激时，贮存在致密颗粒、 α 颗粒或溶酶体内的许多物质即可排出细胞，这种现象称为释放反应。致密颗粒内容物在弱刺激物如 ADP、低浓度胶原作用下即可释放，而溶酶体内容物要在强刺激物作用下才可释放。强刺激作用可使 70%~90% 的颗粒和致密颗粒内容物释放。释放反应是微管环状带和骨架蛋白的收缩作用引起的，这种收缩作用将细胞内颗粒压缩在细胞中央，通过颗粒膜与开放管道膜的融合作用，使颗粒内容物通过开放

管道被挤压到细胞外。释放反应、血块收缩与外形改变均是这种收缩作用的结果。存在于不同颗粒内的释放产物包括致密颗粒、 α 颗粒、溶酶体。

1. 致密颗粒

ADP、ATP、5-HT、 Ca^{2+} 、抗胞浆素、焦磷酸盐。

2. α 颗粒

β -血小板球蛋白(β -TG)、血小板第4因子(PF4)、vWF、纤维连接蛋白(Fn)、Fg、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、胶原组织活化肽Ⅲ(CTAPⅢ)、血小板因子V、纤溶酶原活化剂抑制物-1(PAI-1)、FXⅢ、蛋白S。

3. 溶酶体

酸性蛋白水解酶和组织水解酶。有许多释放产物可以进一步引起血小板活化和聚集，如ADP、TXA₂。在血小板释放反应中，某些颗粒膜蛋白或特异的蛋白质被释放在血浆中或出现在血小板膜表面。这些改变现在已被作为血小板活化的分子检测物而应用于临床，如存在于 α 颗粒上的P-选择素(GMP140)，在血小板活化时与血小板表面的质膜融合，并在血小板膜上表达或出现在血浆中。在静息血小板上P-选择素极少。因此，P-选择素在血栓性疾病的检测中有一定的参考价值。在血小板表面的P-选择素与白细胞联结，而形成血小板-白细胞聚集体。目前，P-选择素、 β -TG、PF4以及血小板-白细胞聚集体在临床上作为血小板的活化指标而被广泛应用。

（四）血块回缩

血块回缩依赖血小板的数量和质量以及血浆中纤维蛋白原的浓度，当血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 、膜 GP II b/III a 缺陷或者血浆纤维蛋白原浓度下降时，均可使血块收缩能力下降。血块回缩起始于血小板在纤维蛋白原上的黏着。血小板体部黏着在纤维蛋白原的交叉点，或者通过伪足黏着在纤维蛋白原上，构成了一个三维结构联结。当伪足收缩时，被黏着的纤维蛋白原之间的角度明显缩小，并形成整个血块的收缩。血小板释放反应并非是血块回缩所必需的，在收缩过程中收缩力是均匀的。产生血块收缩的力来自血小板的收缩蛋白功能，血小板的外形改变、伪足形成、释放反应以及血块回缩均与这种功能有关。

在血小板中存在着类似肌肉的收缩蛋白系统，包括肌动蛋白、肌凝蛋白、微管及各种相关蛋白。在静息血小板中，50%的肌动蛋白与廓蛋白结合，呈单体形式存在于胞浆中，而90%的肌凝蛋白轻链是脱磷酸化的。原肌球蛋白与肌动蛋白结合时，掩盖了肌动蛋白上的肌凝蛋白结合点，所以血小板的胞浆是溶胶状，也不发生收缩作用。在血小板活化后，胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高，促使肌动蛋白发生成核过程，此时肌动蛋白与廓蛋白解离，肌动蛋白单体和纤维迅速聚合成纤维。肌动蛋白纤维形成始于质膜，其点端随之向中央伸展，在 α -辅肌动蛋白、肌动蛋白结合蛋白的作用下发生交联，胞浆则由溶胶状态变成凝胶状态。肌动蛋白纤维通过抛锚蛋白与膜上的 GP II b/III a 联结。在活化血小板中，与肌动蛋白发生组装的同时，肌凝蛋白分子中 20 kDa 的轻链发生磷酸化，随之组装成粗丝并与肌动蛋白相互作用，通过肌凝蛋白 ATP 酶的作用，提供肌动蛋白细丝与肌凝蛋白粗丝之间相互滑动的能量，起到收缩作用。

二、血小板的二期止血功能

血小板除了具有初期止血功能，还在血液凝固中起着重要作用，主要表现在：①血小板具有内源性凝血因子；②血小板表面的促凝活性；③胶原诱导的凝血活性；④接触产物生成活性。血小板主要通过磷脂和膜糖蛋白参与多种凝血反应。它包括因子Ⅸ活化、因子Ⅺ活化，促使凝血酶原酶和因子Ⅹ_a形成，从而加速内源性凝血过程，促进血液凝固。

（一）磷脂酰丝氨酸表露和囊泡形成

血小板在受到胶原、凝血酶或高岭土的刺激时，血小板膜外侧的鞘磷脂、磷脂酰胆碱与内侧的磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸发生翻转现象，致使膜表面的磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸的量增高。翻转在血小板膜表面的上述磷脂酰参与血小板活化时膜表面的囊泡形成，囊泡脱落进入血液循环形成微囊泡，在囊泡和微囊泡表面富含磷脂酰丝氨酸，它们有助于因子Ⅹ_a和凝血酶原酶的组装和活化，而FⅪ_a和结合在血小板上的FV_a支持上述2种酶的形成和活化，参与促进血液凝固过程。

磷脂酰丝氨酸在血小板表面的暴露需要通过2种关键的酶：氨基移位酶和磷脂移位酶。氨基移位酶的主要功能是将磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺由膜外侧转运到膜内侧，抑制血小板的促凝作用，而磷脂移位酶则是在Ca²⁺存在条件下，使磷脂酰丝氨酸由膜内侧转运至膜外侧，产生促凝活性。在钙蛋白酶蛋白裂解作用下，产生上述的膜囊泡和微泡。磷脂酰丝氨酸是因子Ⅹ和凝血酶原活化的基本成分，参与内源性凝血过程。

在囊泡形成和磷脂酰丝氨酸表露中参与的血小板受体有：GPVI、GPⅠa/Ⅱa、GPⅠb和GPⅡb/Ⅲa。除此之外，可溶性激动剂凝血酶和PAR1、在狭窄血管腔的高剪切应力等因素均可导致囊泡形成和磷脂酰丝氨酸表露。

（二）促进X酶的形成

血小板通过因子Ⅸa和在因子Xa与因子Ⅷa加速因子X的激活。在因子Xa与因子Ⅷa和因子Ⅸa组装成X酶的过程中，需要磷脂酰丝氨酸的参与。因子Xa受体由阳离子磷脂、结合在膜上的因子Va和效应细胞蛋白酶受体1组成。

（三）促进凝血酶原酶的形成

凝血酶原转化为凝血酶的过程发生在血小板表面。在因子Xa与因子V组装成凝血酶原酶的过程中需有磷脂酰丝氨酸的参与。此外，在GPⅢa上还存在着凝血酶原的结合位点，凝血酶原在静息血小板上通过RGD序列与GPⅢa结合，当血小板活化时，凝血酶原与GPⅢa解离，与已结合在膜上的因子Va和因子Xa相互作用，组装成凝血酶原酶。在血小板表面存在着因子Xa的结合位点，结合在血小板表面的因子Xa催化凝血酶原活化的能力较血液中的因子Xa高300 000倍。血小板表面与因子Xa的结合需要因子Va，后者来源于血浆或血小板 α 颗粒。

血小板因子V在凝血酶形成中起重要作用。受胶原或凝血酶刺激的血小板，其表露的因子V的量与磷脂酰丝氨酸平行。这类活化的血小板还能结合5-HT。所以，血小板衍生的因子V在凝血酶形成中有重要意义。由血小板表面的凝血酶原酶介导的凝血酶的生成

至少经历 4 个过程：①因子 V a 与血小板受体相互作用，形成血小板与因子 V a 的结合；②因子 X a 与血小板表面的因子 V a 结合，形成血小板-因子 V a-因子 X a 复合物；③凝血酶原与复合物作用；④凝血酶原酶活性形成，产生凝血酶。

（四）对因子 XI 和因子 XII 的活化作用

这种作用见于受胶原和 ADP 刺激后的血小板。被胶原刺激的血小板，可以在无因子 XII a、激肽释放酶和高分子激肽原的参与下，直接活化因子 XI，这种作用解释了上述因子缺陷的疾病中无明显出血的可能机制。因子 XI 在血小板上活化的结合点为 GP I b，在活化血小板上凝血酶激活因子 XI 的速度增加 5 000~10 000 倍。

（五）促进因子 IX 活化

因子 IX 的活化有两条途径，一是通过组织因子-因子 VII a 途径，是主要途径；二是通过结合在血小板上的因子 XI a 使因子 IX 活化，是次要途径。

（六）吸附和浓缩凝血因子

在血小板表面进行的凝血反应中，因子 VIII:C 是重要的成分，静息血小板并不结合因子 VIII:C，而血小板活化时，由 α 颗粒释放的 vWF 与膜结合，由于 vWF 有结合因子 VIII:C 的能力，从而提高了血小板表面因子 VIII:C 的浓度。而血小板因子 V a 在膜上起到因子 X a 受体的作用，有助于凝血酶原酶的形成。

（七）其他

在血小板内及其表面存在有一些与凝血作用有关的因子。血小板含有的纤维蛋白原的总量为 $5\sim 25\text{ mg}/10^8$ 血小板，其中 α 颗粒内为 $3\sim 7\text{ mg}/10^8$ 血小板，吸附在血小板膜上的纤维蛋白原为 $0.3\sim 10\text{ mg}/10^8$ 。凝血因子 V 存在于 α 颗粒内，含量为 $0.77\sim 25\text{ mg}/10^8$ 血小板，释放后在膜上起到因子 Xa 受体的作用。在血小板 α 颗粒内 vWF 的量为 $10\sim 64\text{ U}/10^8$ 血小板，参与血小板的黏附功能。凝血因子 XI 存在于血小板膜上，参与凝血过程的接触活化，含量为 $1.2\sim 6.1\text{ U}/10^8$ 血小板。在血小板胞浆内含有 50% 的因子 XIII 的 α 亚单位；高分子量激肽原是参与接触活化的另一种凝血因子，其含量为 $60\text{ mg}/10^8$ 血小板。

三、血小板的其他功能

（一）内皮支持功能

核素标记血小板融合到血管细胞，电镜形态学观察支持血小板通过黏着或掺入到内皮细胞间而支持与维持血管的完整性。血小板生长因子能够刺激培养的内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞的增殖；血小板释放的 ADP、5-HT 能间接加速内皮细胞的增殖。这些证据表明血小板通过与内皮细胞黏着及其释放的产物，在正常状态下起着修补血管内皮的作用。

（二）胞饮作用

血小板能吞噬各种异物颗粒，如某些细菌，从而起到清除血液中异常颗粒物质的作用，但这项作用在抗感染中的意义还不清楚。

（三）运输作用

血小板还具有浓集、运输和释放各种物质的能力，如 5-HT、肾上腺素、 K^+ 均可通过主动过程浓集在血小板中。

（四）炎症及免疫反应

由 α 颗粒释放的通透性因子、趋化因子、杀菌因子以及致密颗粒释放的 5-HT 能增强血管通透性或加强白细胞趋化反应，从而参与炎症反应过程；PGL2 和 PGE2 使血管扩张而引起局部疼痛；PAF、白三烯、PGE2、PGL2 能引起组织水肿；PAF 及 LTB4 能增强白细胞移行。这些物质在过敏反应中也起作用。

（五）Fc 受体作用

人血小板表面存在 Fc 受体，能与免疫复合物或聚集的 IgG 发生反应使血小板聚集或释放。

此外，在血小板表面含有特异性抗原，如 P1A1、P1A2、BaK、Lek 等，以及共同性抗原，如 HLA-A、B、C 及血型抗原等。血小板特异性抗原在诸如输血后紫癜及新生儿免疫性血小板减少症的发病机制中具有重要意义。

第五节 血小板活化的信号传导

在止血过程中，血小板通过膜受体黏附、聚集于血管破损处介导初级止血。随后黏附的血小板又通过膜受体产生跨膜信号传导，诱导血小板活化，释放颗粒内容物和暴露表面磷脂等，参与凝血

过程。

通常情况下血小板处于静止状态，但是当在血管损伤或者出现动脉粥样硬化的情况下，血小板很容易被暴露的激活剂激活。根据能否刺激起血小板的完全活化(包括释放反应，不依赖于血小板聚集本身的影响)，这些激活剂可以分为强型和弱型。激活剂通常与2种类型的受体结合：7次跨膜G-蛋白偶联受体以及可以导致目的蛋白磷酸化的受体。在这两种情况下，一系列的信号传导最终导致了血小板激活。血小板对各种激活剂的生理反应，最终导致 $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ 受体形成高配体亲和力的状态，使血小板聚集。血小板的各项反应需要通过一系列的信号分子传导至终末端的效应器才能完成。

一、血小板活化时的信号传导

血小板聚集过程，在细胞中存在着一系列的信号生成和传导。一类信号传导始于血小板表面受体与配体结合，通过G蛋白将两者结合时的信号传导至下游的相应效应器产生第二信使。效应器包括腺苷酸环化酶、磷脂酶C和磷脂酶A₂。不同效应器通过其下游进一步产生致使血小板活化或抑制的第二信使：包括三磷酸肌醇(IP₃)和 Ca^{2+} 、二脂酸甘油酯(DG)、前列腺素和TXA₂等。

不同受体耦联的G蛋白不相同，ADP-P₂Y₁₂受体与G_{αi}耦联，ADP-P₂Y₁受体、肾上腺素能受体、凝血酶受体和TXA₂受体与G_{αq}耦联，前列腺素受体与G_{αs}耦联。当G_{αq}受刺激时，可使磷脂酶C_β激活，后者可使磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)降解为IP₃和DG，这两种物质可使胞内 Ca^{2+} 浓度增高、蛋白激酶C活化，进

而致使 GP II b/III a 发生构形改变，暴露出纤维蛋白原受体，引起血小板聚集。这是配体与受体结合后信号由内向外传导的过程。当 GP II b/III a 与纤维蛋白原结合后，GP III a 上的酪氨酸发生磷酸化则会产生由外向内的另一类信号传导。此类的信号传导也可发生在血小板黏着固着于模板上的 vWF 或纤维蛋白原时。由外向内的信号传导可引起血小板第二次活化，促进 α 颗粒和致密颗粒内容物的释放，形成 TXA₂，血小板膜磷脂的翻转增强血小板促凝活性、聚集反应和血块回缩。

二、血小板活化时的酪氨酸蛋白磷酸化

蛋白酪氨酸激酶(PTKs)在血小板信号传导中起着重要作用，参与从配体与受体相互作用而引起的血小板外形改变、聚集、释放的系列过程，同时与多磷酸肌醇运转、花生四烯酸代谢、钙动员和内流、蛋白磷酸化过程密切相关。

在静息血小板中主要有 5 个非受体酪氨酸激酶的 Src 家族成员 (Src、Yes、Lyn、Fyn 及 Hck，其相对分子质量在 54~62 kDa) 及一个未鉴定的 120 000 U 蛋白呈现酪氨酸磷酸化，但配体与受体结合后产生了一些新的蛋白酪氨酸磷酸化，即酪氨酸磷酸化的“三重波”。

“第一波”是血小板受诱导剂作用时产生的酪氨酸磷酸化，不依赖 GP II b/III a。在此波中可发生酪氨酸磷酸化，包括含 GAP 的酪氨酸蛋白、MAP(mitogen 活化蛋白)激酶等。这些酪氨酸蛋白的磷酸化出现在血小板活化早期阶段，相当于信号由内向外传导期间，提示可能参与血小板外形改变、GP II b/III a 构型改变及释放

反应。

“第二波”为纤维蛋白原与 GP II b/III a 结合，但尚未发生聚集时产生的酪氨酸蛋白的磷酸化，在此期产生磷酸化的酪氨酸蛋白有 p72Syk 和 2 种未鉴定的蛋白。这些蛋白的酪氨酸磷酸化可能在整合素啮合后的黏附和(或)骨架蛋白重组中起作用。

“第三波”为相邻血小板 GP II b/III a 通过纤维蛋白原交联发生聚集时产生的，在此波中发生酪氨酸磷酸化的蛋白有 3 种：PTK p125Fak 和 2 种未鉴定的蛋白，这些蛋白的酪氨酸磷酸化依赖骨架蛋白的重组，蛋白激酶 C 活性和胞内 Ca^{2+} 浓度升高，随后通过钙依赖的蛋白激酶 Calpain 活化而促使花生四烯酸代谢，骨架蛋白重新排列和蛋白酪氨酸磷酸化。

第六节 血小板抗体

正常情况下，血小板抗原包括两大类，一类是血小板与其他细胞共有的抗原，如 HLA- I 类抗原和 A、B、H、Le、I 及 P 抗原；另一类是血小板所特有的抗原，即 HPA 抗原系统。病理情况下，因为血小板表面膜糖蛋白分子的特定部位发生了质或量的改变和(或)机体的免疫系统出现异常，机体内还存在自身抗原系统，针对这些抗原，体内可出现血小板同种异体抗体和自身抗体，而血小板相关抗体则包括真正的血小板抗体和血小板表面黏附的抗原-抗体复合物。

临床上常用的抗体检测法包括血小板相关 Ig 检测和抗原特异性抗体检测。根据其检测对象的不同可分为 2 种类型：①直接法，

即直接检测血小板表面的抗体；②间接法，即通过检测患者血浆或血清中的免疫球蛋白来评估血小板自身抗体。

一、血小板相关免疫球蛋白

多数 ITP 患者的血小板表面可检测到 Ig，称为血小板相关免疫球蛋白 (PAIg)，包括 PAIgG、PAIgA、PAIgM，其中 PAIgG 最多，其次为 PAIgA。按其相对分子质量，PAIg 包含有两种组分：一种是真正的血小板抗体，通过免疫球蛋白分子的 Fab 片段与血小板表面的相应抗原表位结合；另一种为免疫球蛋白复合物，因血小板膜表面存在大量 Fc 受体，循环免疫球蛋白或抗原-抗体复合物可通过 Fc 片段与血小板膜 Fc 受体结合，系非特异性结合，这一部分 PAIg 并不具有血小板抗体活性。

(一) PAIgG

检测 PAIgG 的方法大体上可概括为三类：第一类方法以竞争性结合法为基础，亦称为两步法(竞争性抑制检测法)，将一定数量的免疫球蛋白(过量的抗体)与不同数量的待测血小板共同孵育，通过免疫化学方法测定残存免疫球蛋白的数量，以此评估 PAIgG。此方法可最大限度地测量出血小板表面结合的 IgG；第二类方法也是测量血小板表面免疫球蛋白的数量，但更直接，此类方法需要单克隆抗体或葡萄球菌蛋白 A，即先用荧光素或放射性核素或酶标记单克隆抗 IgG 抗体或葡萄球菌蛋白 A，再将其与待测血小板共同孵育。用这些方法测得的血小板表面免疫球蛋白数量最少(正常人的血小板表面仅有几百个免疫球蛋白分子)，但可能最接近实际的

免疫球蛋白数。然而，这些实验方法很难校准，因此所得的结果并不能代表实际的、准确的血小板表面的免疫球蛋白数目；第三类方法是检测全部的 PAIg，即血小板表面加血小板内部的免疫球蛋白。血小板内部的免疫球蛋白主要存在于 α 颗粒内，数量是血小板表面的数倍，因此从技术上来说，检测起来更容易，可用放射免疫沉淀法、比浊法等各种免疫学技术测定。

（二）PAIgG 的意义

不同方法所测得的 PAIgG 的结果差异较大。PAIgG 的正常范围为 2~4 fg/血小板或 8 000~16 000 分子/血小板。PAIgG 增高除了见于原发性免疫性血小板减少症，还见于同种免疫性血小板减少性紫癜、输血后紫癜、恶性淋巴瘤、药物免疫性血小板减少性紫癜、慢性活动性肝炎、系统性红斑狼疮、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、埃文斯(Evan's)综合征、良性单株丙球蛋白血症等。这一阶段的检验方法不能区分病理性和非病理性 PAIgG，虽然其敏感性较高(80%~90%)，但因其特异性差，不能用于鉴别免疫性和非免疫性血小板减少。

二、血小板膜糖蛋白特异性自身抗体

（一）血小板膜糖蛋白特异性自身抗体的种类

血小板和巨核细胞膜表面含有大量的糖蛋白分子，主要包括 GP II b/III a、GP I b/IX、GP I a/II a、GP IV、GP V，在它们的分子结构中存在同种异体抗原、自身抗原和药物依赖性抗原，大量研究证实，在 75% 的慢性 ITP 患者血清或血浆中可检测到 GP II b/III a

或 GPIIb/IX 特异性自身抗体。除此之外，一些自身抗体也与 GPIa/IIa、GPIV、GPV、GMP160 和血小板膜骨架蛋白等发生反应。

（二）自身抗体的检测方法

随着对血小板膜糖蛋白抗原的认识和抗人类血小板膜糖蛋白单克隆抗体的出现，使我们可以检测血小板膜糖蛋白特异性抗体。此类方法克服了 PAIg 检测特异性不强的问题。

1. 免疫印迹法

属于间接分析法，先将血小板裂解，分离出血小板膜糖蛋白，转移到固相(常用硝酸纤维素膜)上，加入待测血清或适当的单克隆抗体，清洗后加入已标记(可用生物素或放射性核素或酶标)的二抗。尽管这一方法能检测出一些血小板特异性自身抗体，但在糖蛋白分离、提纯和还原过程中，其空间结构可能会发生变化，并且在试验中发现，大部分 ITP 患者的血清不与转移印迹的糖蛋白发生反应。一些研究还发现某些糖蛋白抗原用免疫印迹法不能检测出，但用单克隆抗体固定血小板抗原的方法却能检测到。免疫印迹法还可用于检测某些同种异体抗原，如 PIA1、BaK。

2. 免疫沉淀法

包括直接法和间接法。

（1）直接法

用放射性核素或生物素标记患者血小板膜糖蛋白，清洗后将血小板裂解，将抗体-糖蛋白复合物用固相进行免疫沉淀(常用连接于玻璃珠上的葡萄球菌蛋白 A)，经 SDS-PAGE 分离蛋白，用放免法或酶促反应进行定性。

(2) 间接法

将生物素化的或未经标记的血小板悬液，加入适当的单克隆抗体或待测血清或血浆，裂解血小板，离心取上清液，与蛋白 A 琼脂糖凝胶匀浆混合，重新悬浮，离心取上清液，用 SDS-PAGE 法分离蛋白质，转印于硝酸纤维素膜上，用免疫染色(未标记的蛋白)进行处理，分析结果。

此方法在测定新的血小板自身和同种异体抗原方面有优势，并且不需要特异的单克隆抗体。但是试验方法较复杂，而且所要检测的血小板膜糖蛋白必须能被标记物标记，否则，易出现假阴性结果。

3. 固定糖蛋白分析法

用单克隆抗体分离出血小板膜糖蛋白，继而用二抗(单克隆或多克隆抗免疫球蛋白抗体)探针来测定与特定血小板膜糖蛋白结合的抗体。常用的方法有 3 种。

(1) 免疫珠法

裂解血小板，分离纯化血小板膜糖蛋白，加入聚苯乙烯球珠，将吸附有血小板膜糖蛋白的球珠与待测血清或血浆反应，加入¹³¹I 标记的抗人单克隆抗体，分析结果。

(2) 抗原俘获 ELISA 法

将能够俘获抗原的单克隆抗体直接或间接(通过二抗)包被于多孔板上，裂解血小板，分离出膜糖蛋白，加入多孔板，再加入待测血清或血浆；亦可以先将血小板与待测血清反应，再将血小板裂解，离心取上清液，加入多孔板中(改良的抗原俘获 ELISA 法即 MACE 法)，清洗后，加入生物素化或酶标记的鼠抗人二抗。

(3) MAIPA 法(单克隆抗体固定特异血小板抗原)

用 ITP 患者的血浆或血清致敏血小板, 再与抗某种糖蛋白的单克隆抗体孵育, 洗涤之后, 裂解血小板, 离心取上清液, 加入抗鼠 IgG 单克隆抗体已包被的多孔板中, 以俘获血小板裂解液中的 3 个分子复合物即自身抗体-膜糖蛋白-单克隆抗体。最后加入酶标记的单克隆或多克隆抗人 IgG 和底物检测自身抗体。但人血清中存在能与鼠抗体反应的异嗜性抗体, 而上述 MAIPA 法同时孵育正常血小板、待测血清及鼠源性抗体, 因此实验特别易受人抗鼠 IgG 抗体的干扰。为了避免人抗鼠 IgG 抗体可能与鼠单克隆抗体直接结合引起短路反应, 山东大学齐鲁医院血研室对 MAIPA 法进行了适当的改进, 即改良的 MAIPA 法。

免疫珠和抗原俘获 ELISA 法是将分离纯化的膜糖蛋白与待测血清反应, 不但测定了与胞浆外抗原表位结合的抗体, 某些与胞浆内抗原表位结合的抗体亦被检出。而 MACE 和 MAIPA 法是以完整血小板与待测血清或血浆反应, 所检测到的抗体均是结合于胞浆外抗原表位的抗体。正常情况下即血小板完整时无法获得胞浆内抗原, 一般认为那些与胞浆内抗原表位反应的自身抗体并无病理学意义, 与胞浆外抗原反应的抗体才具有病理学意义。因此, 后 2 种方法所测得的结果可能更有意义。

总之, 这 3 种方法各有其优缺点, 免疫印迹法主要用于识别血小板自身抗原, 此技术由于存在敏感性低、血小板抗原可能被破坏、操作复杂等一系列缺陷, 因而临床应用价值较小。免疫沉淀法适合于识别新的血小板抗原, 该技术敏感性低, 操作复杂, 虽然是一种有用的研究工具, 但不适用于临床实验室诊断。在这些实验方法中最具有临床应用前景的是改良 MAIPA 法, 不但敏感性和特异

性高，而且操作较简单。

三、同种抗血小板抗体

同种血小板抗体是由于不同个体间的血小板同种异体抗原的不同所导致的同种免疫而产生的。将待测血清与一系列已知抗原表型的血小板同种异体抗原反应，再加入酶标抗人 IgG 或 IgM，根据阳性反应的血小板表型组合判定该同种抗体所针对的同种抗原。主要检测方法有 ELISA 法、流式细胞术检测人类血小板抗原(HPA)。

由于传统的测定血小板抗体和鉴定血小板抗原的血清学方法存在以下弊端，限制了其在 HPA 分型中的应用：①血小板减少的患者，不易获得足够的血小板；②除了 HPA-1a 和 HPA-5b 以外，检测其他 HPA 抗原的可靠试剂很少，难以获得抗血清；③缺少可用于 HPA 分型的单克隆抗体。

1989 年，Nenman 等首次报道 GPⅢa mRNA 核苷酸多态性序列，显示了 HPA-1a 和 HPA-1b 之间的单核苷酸多态性(SNP)。目前 15 种血小板抗原的分子基础均已阐明，其中 14 种是基于单核苷酸多态性，导致了相关的膜糖蛋白的单个氨基酸取代。这些发现使得以聚合酶链式反应(PCR)为基础、用基因组 DNA 进行 HPA 基因分型的分子生物学实验技术得以充分发展。主要技术有：聚合酶链式反应-序列特异性引物(PCR-SSP)、限制性片段长度多态性聚合酶链式反应(PCR-RFLP)、聚合酶链式反应-单链构象多态(PCR-SSCP)、聚合酶链式反应-等位基因特异性寡核苷酸杂交(PCR-ASO)、寡核苷酸连接试验(OLA)、同源双链优先形成试验(PHFA)、TaqMan 探针技术等。

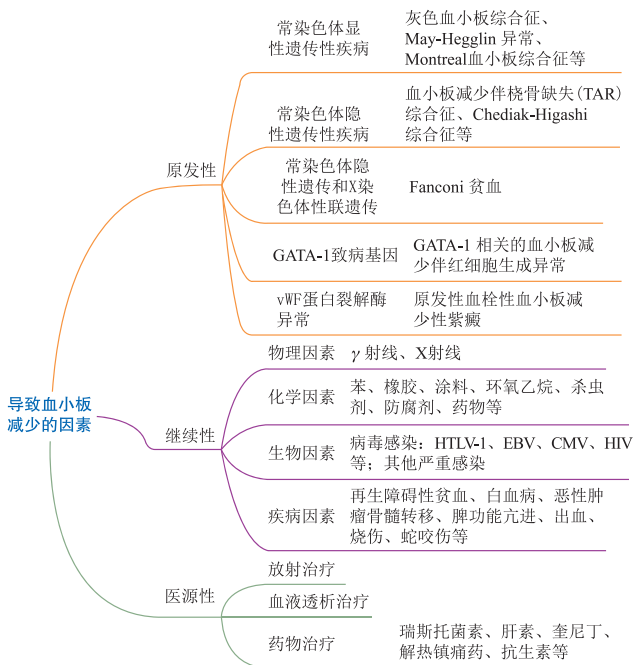
分子生物学技术检测的是 HPA 的基因型，不一定是最终的表现型，因此需要与血清学方法结果相结合，互相补充。同种抗血小板抗体主要用于新生儿同种免疫性血小板减少性紫癜和输血后紫癜的诊断。

(彭军)

第二章

血小板数量异常与疾病

第一节 血小板减少



一、导致血小板减少的因素

1. 原发性

主要为病因未明因素及染色体、基因异常因素导致。如常染色体显性遗传性疾病：灰色血小板综合征、May-Hegglin 异常、Montreal 血小板综合征等；常染色体隐性遗传性疾病：血小板减少伴桡骨缺失(TAR)综合征、Chediak-Higashi 综合征、巨大血小板伴二尖瓣功能不全等；可由常染色体隐性遗传和 X 染色体性连锁遗传的 Fanconi 贫血；已确定致病基因为位于 X 染色体 p11.23 的 GATA-1 的疾病：GATA-1 相关的血小板减少伴红细胞生成异常；vWF 蛋白裂解酶异常所致的原发性血栓性血小板减少性紫癜。

2. 继发性

①物理因素：γ射线、X 射线等；②化学因素：苯、橡胶、涂料、环氧乙烷、杀虫剂、防腐剂、药物等；③生物因素：病毒感染，如 HTLV-I、EBV、CMV、HIV、HTLV-II、HHV-6、HH-8、微小病毒 B19 等，其他严重感染；④疾病因素：再生障碍性贫血、白血病、恶性肿瘤骨髓转移、脾功能亢进、出血、烧伤、蛇咬伤等。

3. 医源性

放射治疗；血液透析治疗；药物治疗，如瑞斯托菌素、肝素、奎尼丁、解热镇痛药、抗生素、利福平、吠塞米、噻嗪类、卡马西平、丙戊酸钠、磺脲类口服降糖药、苯妥英钠等。

二、原发性免疫性血小板减少症

概述：

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病，以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少为主要特点。目前认为成人 ITP 是由于人体内产生抗血小板自身抗体，导致单核-巨噬系统破坏血小板过多，从而造成血小板减少，其发病原因、发病机制未完全阐明，但 ITP 患者免疫调节的各个环节几乎都有异常。

临床表现：

一般起病隐袭，表现为反复皮肤黏膜出血，常伴乏力。感染时可出现内脏出血。体格检查可见非对称性皮肤紫癜和(或)瘀斑，最常见于上、下肢远端，脾脏一般无明显肿大。特征性表现是皮肤自发性紫癜或抓搔后出现紫癜，为针尖到针头大小的红色到紫色的出血点，平坦，压之不褪色，出现或消退均成批。急性发作期血小板明显减少时可发生视网膜出血、颅内出血。

实验室检查：

(1) 血小板计数减少，出血时间延长，血块收缩不佳，束臂试验阳性。血小板平均体积偏大，可有正细胞性贫血或缺铁性贫血。

(2) 骨髓检查骨髓巨核细胞一般明显增多或正常，较突出的变化是巨核细胞发育成熟障碍，其核浆成熟不平衡，胞质中颗粒较少，嗜碱性较强，产生血小板的巨核细胞明显减少或缺乏。

(3) 70%的患者抗血小板自身抗体阳性，可见 PAIgG 和(或) PAIgM 升高，也可检测到抗 GP II b/III a 的自身抗体。

治疗：

(1) 个体化原则，鼓励患者参与治疗决策，在治疗不良反应最小化的基础上提升血小板计数至安全水平，减少出血事件，关注患者健康相关生活质量。

(2) 急症紧急治疗，予静脉注射免疫球蛋白(IVIg)1 g/(kg·d)×1~2 d、静脉注射甲泼尼龙 1 000 mg/d×3 d 和皮下注射重组人血小板生成素(rhTPO)300 U/(kg·d)治疗。可单用或联合应用，并及时予以血小板输注。

(3) 一线治疗，糖皮质激素、静脉滴注免疫球蛋白。

(4) 二线治疗，促血小板生成药物如 rhTPO、艾曲泊帕，利妥昔单抗，脾切除术。

(5) 三线治疗，硫唑嘌呤、环孢素 A、达那唑、长春碱类、全反式维甲酸联合达那唑、地西他滨等药物，可根据医师经验及患者状况进行个体化选择。

三、继发性血小板减少

1. 自身免疫性疾病相关血小板减少

(1) 抗磷脂综合征(APS)相关血小板减少

APS 的特点为抗磷脂抗体阳性，反复动静脉血栓形成及妊娠期相应的特征性表现，可影响包括心脏、脑、肾、皮肤、肺和胎盘在内的任何器官，育龄期女性多见。血小板减少见于 20%~40% 的 APS 患者，多为轻度减少 $[(70\sim 120)\times 10^9/L]$ ，不需要临床治疗；5%~10% 的患者可出现血小板重度减少 $(<50\times 10^9/L)$ 。APS

患者血小板减少的机制不明，可能的机制包括：抗磷脂抗体相关的直接血小板破坏作用，抗血小板膜糖蛋白(GPs)抗体介导的免疫性血小板破坏，补体介导的血小板破坏、聚集和消耗等。

临床表现：

尽管血小板减少在 APS 患者中很常见，但即使是重度血小板减少，出血也很罕见。APS 患者常有血栓表现，如血管闭塞或终末器官的缺血或梗死、流产和胎盘功能不全。血栓形成多见于 35~45 岁，尤其是伴有系统性红斑狼疮的患者。原发性和继发性 APS 患者动静脉血栓形成没有差别。

实验室检查：

狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体(ACL)或抗 β_2 糖蛋白 1(β_2 GP1)抗体阳性有助于确诊 APS。伴有轻中度血小板减少的 APS 患者若有出血表现，则应评估是否存在抗凝血酶原抗体和其他可能影响出血系统的疾病，如 DIC、肝功能不全、尿毒症等。

治疗：

以免疫抑制治疗为主。仅 15% 的患者对糖皮质激素有效。严重出血和重症 APS 患者可予 IVIg 和免疫抑制剂，如硫唑嘌呤和环磷酰胺。一般来说，应尽量避免脾切除术，建议只应用于严重出血的患者，术后应立即预防性使用抗凝剂。利妥昔单抗已用于治疗 APS 相关的难治性血小板减少，但疗效差异较大；TPO 受体激动剂可能会增加 APS 和 SLE 患者的血栓形成风险，应慎用。

(2) 系统性红斑狼疮(SLE)相关血小板减少

SLE 是一种复杂的自身免疫性疾病，可累及机体各组织，育龄期女性多见。血液学表现(白细胞减少、血小板减少或溶血性贫血)是 SLE 诊断和分类的标准之一，SLE 患者血小板减少的发病率

为 20%~40%，可能引起 SLE 患者血小板减少的因素很多，包括：①抗血小板膜糖蛋白抗体；②多种成分的免疫复合物；③抗磷脂抗体；④血管炎；⑤血栓性微血管病；⑥噬血作用；⑦抗 c-Mpl 和巨核细胞的自身抗体；⑧不同于 ITP 特征的骨髓基质改变。SLE 患者血小板减少与多种严重器官病变有关，包括神经精神性疾病、肾脏病变和 APS，是预后差的独立因素。

临床表现：

严重的血小板减少相对少见，发生率约为 5%。即便血小板重度减少，临床出血也并不常见，但也有报道出现致命性胃肠道出血、脑出血、肺出血。

检查：

在诊断之前需要进行彻底的临床和实验室评估。SLE 的诊断分类标准包括血液学异常、免疫学异常、自身抗体阳性等实验室检查和临床表现、组织病理学、影像学检查等。

治疗：

在没有严重血小板减少、出血、出血风险增加或其他系统性疾病表现的情况下， $30 \times 10^9/L$ 至 $100 \times 10^9/L$ 之间的轻度血小板减少可能不需要治疗。目前针对伴重度血小板减少的 SLE 患者的治疗策略尚未确立，因 SLE 症状、体征的严重程度差异较大，重度血小板减少的治疗应个体化。重度血小板减少的一线治疗一般为糖皮质激素，但长期缓解率低。大多数重度血小板减少的 SLE 患者同时合并肾炎和神经系统症状，需免疫抑制剂治疗或免疫抑制剂与糖皮质激素联合治疗。IVIg 用于严重出血的患者。利妥昔单抗可有效治疗难治性 SLE，特别是狼疮肾和重度血小板减少者。伴重度血小板减少的 SLE 患者也可考虑脾切除，但可能会增加患者后

续治疗的感染风险。

(3) 其他自身免疫性疾病相关血小板减少

结节性多动脉炎、类风湿性关节炎、干燥综合征等多种自身免疫性疾病均可伴免疫性血小板破坏，但其发生率远低于 APS 和 SLE。在诊断前完善自身抗体检查和自身抗体检测等，有助于排除自身免疫性疾病继发的血小板减少，减少不必要的治疗。

2. 感染相关血小板减少

概述：

长期以来，紫癜被认为是严重感染的标志，病毒、细菌、真菌和寄生虫感染的患者都可以出现血小板减少。血小板减少的机制包括骨髓生成减少、免疫破坏增加或出现感染所致微血管病如 DIC 或溶血性尿毒症综合征等。而治疗感染的药物也有可能引发药物性血小板减少，因此在诊断时应注意鉴别。

与血小板减少相关的最常见的感染为丙型肝炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)和幽门螺杆菌感染。HCV 是黄病毒科的嗜肝 RNA 病毒，通过不同的途径引起血小板减少，包括脾功能亢进、肝功能不全相关的 TPO 减少、药物(干扰素和利巴韦林)和免疫介导的血小板破坏。HIV 感染相关血小板减少的原因包括免疫相关血小板破坏、疾病晚期的血小板生成减少、脾扣留及并发感染或肿瘤等。

幽门螺杆菌与 ITP 发病有关，根除幽门螺杆菌治疗可提高患者血小板水平，其可能的致病机制为分子模拟，即抗幽门螺杆菌细胞毒素相关基因 A(CagA)抗原的抗体与血小板膜糖蛋白发生交叉反应，导致血小板破坏。其他可能的机制包括幽门螺杆菌感染后调节宿主

免疫从而产生抗血小板的自身反应性 B 淋巴细胞、单核细胞吞噬能力增强和抑制性单核细胞表面受体 Fc γ RIIB 表达降低，以及某些幽门螺杆菌菌株相关血管性血友病因子介导的血小板聚集。

临床表现：

血小板减少可与感染的临床体征和症状一起出现，也可在炎症消退后出现。严重感染患者可出现紫癜。有时患者的感染症状较为隐匿，容易被忽视，此时做好病原体相关检测有助于诊断。

实验室检查：

对孤立性血小板减少应排除感染，进行相关的病原体检测。

治疗：

感染相关血小板减少患者通常对类固醇、静脉注射免疫球蛋白 (IVIg) 治疗或脾切除有反应。虽然糖皮质激素和脾切除都可提高血小板计数，但应均衡考虑其他影响，如病毒载量等。血小板生成素受体激动剂 (如阿伐曲泊帕) 也已被用于治疗肝炎病毒感染相关的血小板减少，但可能增加伴肝硬化的肝炎病毒感染患者腹腔血栓形成风险。此外，针对病原体的治疗有助于血小板水平的恢复。对 ITP 患者常规进行幽门螺杆菌检测，阳性者进行根除治疗将有助于提高血小板计数并优化治疗。

3. 甲状腺功能异常相关血小板减少

部分甲状腺功能亢进患者可见轻至中度血小板减少，患者体内血小板存活率降低，但随着甲状腺功能的恢复，血小板存活率恢复正常。免疫性甲状腺疾病人群中需要治疗的血小板减少症发生率高于随机人群，且关于 ITP 的纵向研究显示 8%~14% 的患者出现临床甲状腺功能亢进，即使在没有明显甲状腺功能障碍的情况下，自

身免疫性 ITP 患者也常常表现出针对甲状腺球蛋白的抗体水平升高，其具体机制尚不明确。因此，甲状腺功能检测被推荐用于排除成人患者脾切除术前隐匿性甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，对潜在疾病的治疗将有助于血小板水平的恢复并避免不必要的治疗。

4. Evan's 综合征相关血小板减少

概述：

Evan's 综合征是自身免疫性溶血性贫血，同时伴有血小板减少并能引起紫癜等出血性倾向的一种病症。本病确切的病因及发病机制尚未明确，但确定与免疫失调相关，患者血清中存在不交叉反应的抗红细胞抗体和抗血小板抗体，导致红细胞以及血小板的破坏过多，造成溶血性贫血以及血小板减少性紫癜，大部分患者血清免疫球蛋白水平异常。

临床表现：

Evan's 综合征患者的病情具有迁延、反复、不易彻底治愈的特征，主要临床表现是溶血和血小板减少，包括贫血、黄疸、皮肤黏膜出血等。

实验室检查：

直接 Coombs 试验阳性，免疫异常，表现为免疫球蛋白升高；贫血，红细胞、血红蛋白均降低；血小板计数减少，骨髓象异常。B 超可见部分患者肝脾肿大。

治疗：

重在原发病治疗。原发病治疗首选激素和(或)IVIg，激素效果不佳可加用 IVIg。糖皮质激素在本病急性期能够迅速缓解症状。二线治疗主要包括环孢素 A、霉酚酸酯、利妥昔单抗、长春新碱、达

那唑等药物和脾切除术，应根据患者年龄、临床诊断、病情发展和疾病的严重程度进行治疗选择，二线治疗常与糖皮质激素联合应用。对于难治患者还可以选择环磷酰胺、阿伦单抗、罗米司亭等治疗。

5. 再生障碍性贫血相关血小板减少

概述：

再生障碍性贫血是由于骨髓血细胞生成显著减少引起的一种临床综合征。血细胞生成减少导致网织红细胞减少、贫血、粒细胞减少、单核细胞减少以及血小板减少。大多数病例没有明确的病因，通常是自身反应性细胞毒 T 淋巴细胞抑制或破坏原始 CD34⁺多能造血干细胞所致。

临床表现：

再生障碍性贫血的初始症状可以是贫血所致的苍白、乏力、呼吸困难及疲劳，并逐渐加重。血小板减少造成的身体下垂部位的出血点、瘀斑、鼻出血、阴道流血及其他部位的出血都是该病的常见表现。少数情况下还可出现由严重中性粒细胞和单核细胞减少导致的突发高热、寒战、咽炎及其他部位的感染。体格检查除了贫血症状(如结膜和皮肤苍白、静息时心动过速)或皮肤出血(如瘀斑、出血点)、牙龈出血、口腔内紫癜外，通常无阳性发现。

实验室检查：

血常规可见不同程度的全血细胞减少，网织红细胞计数下降，外周血涂片见大红细胞。骨髓穿刺典型者骨髓内脂肪较多而造血细胞相对较少，淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞和肥大细胞可见；偶见骨髓细胞较多甚至为多细胞性骨髓(热区)，但巨核细胞数量通常减少。骨髓活检呈低增生状态，造血组织被网状细胞(前脂肪细胞性

成纤维细胞)所替代。

治疗:

评估患者的出血风险十分重要。除非发生全身感染或血管受损,多数患者在血小板计数低至 $10 \times 10^9/L$ 时仍无出血或瘀斑。外伤或手术时常需输注血小板以使血小板分别达到 $50 \times 10^9/L$ 或 $100 \times 10^9/L$ 以上。口服或静脉给予每次 50 mg/kg 、每 4 小时 1 次的 ϵ -氨基己酸有助于减轻出血倾向。长期输注血小板易导致血小板无效,因此推荐输注单一供者血小板或 HLA 配型血小板以减轻致敏作用。

6. 骨髓增生异常综合征(MDS)相关血小板减少

概述:

是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,特点是髓系细胞分化及发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭,高风险向急性髓系白血病(AML)转化。

临床表现:

MDS 一般起病非常隐匿,进展十分缓慢,甚至多数患者无任何症状,只是血常规发现血细胞减少。与白血病不同的是, MDS 患者早期一般只表现为难以纠正的贫血,但出血或感染表现相对少见。而到了晚期,多出现类似于白血病的表现。提示血液系统疾病的临床表现多隐匿,不易被察觉,并且表现并不具有特征性,所以,定期体检可以帮助我们尽早发现疾病。

诊断:

除了少数典型的 MDS 外,多数患者的诊断是一个排除性诊断,诊断要点包括:不明原因的顽固性血小板减少,随诊 3~6 个月;造血细胞发育异常(累及至少两系,如累及一系则随诊 3~6 个

月)；常用抗贫血药物无效；排除其他可能的疾病。

治疗：

MDS 患者的预后差异极大，根据患者的国际预后积分系统危险分组、患者的年龄、体能状况、合并的疾病、治疗的依从性等综合考虑，制订个体化方案。通常包括：支持治疗(成分输血等)，免疫调节剂治疗(沙利度胺、来那度胺等)，免疫抑制剂治疗，去甲基化药物(阿扎胞苷、地西他滨等)，化疗，造血干细胞移植(唯一可彻底治愈 MDS 的方法)。

7. 恶性肿瘤(包括淋巴增殖性疾病)相关血小板减少

概述：

远处转移是恶性肿瘤的重要特征，而骨髓又是肿瘤细胞较常见的转移部位。各种恶性肿瘤均可转移到骨髓，有的甚至是唯一的场所。因为骨髓组织独特的窦状系统和丰富的血流，肿瘤细胞易滞留并富集于此。由于癌细胞浸润造成骨髓腔内细胞堵塞或骨髓造血抑制，以及转移癌细胞释放的细胞因子及毒素造成骨髓坏死及细胞退化，患者血小板生成减少。

血小板减少也是淋巴增殖性疾病的公认的并发症之一，包括慢性淋巴细胞白血病(CLL)和淋巴瘤。导致血小板减少的因素有免疫性血小板破坏、淋巴瘤骨髓浸润导致血小板生成减少、抗肿瘤药物抑制骨髓及与脾大相关的血小板扣留。免疫机制参与了大多数患者的血小板减少，并与血小板减少的严重程度相关。

临床表现：

多为贫血、骨痛、发热，肝脾肿大、食欲不振、呕吐、黄疸、皮肤黏膜出血及消瘦症状亦常见。

诊断:

骨髓穿刺和活检可为确诊提供细胞学依据。

治疗:

在治疗原发病的基础上使用升血小板药物以提高血小板计数，必要时可输注血小板治疗。

8. 脾脏肿大或脾功能亢进

概述:

脾脏肿大(脾大)可使体内 90%的血小板在脾脏内发生可逆性淤滞，从而导致外周血血小板减少，常见于伴有门静脉高压和充血性脾大的慢性肝病患者。这部分患者的血小板减少通常与脾脏贮藏池的增大和肝脏合成 TPO 减少两方面有关。与脾大相关的血小板减少多无重要临床意义，症状和体征多与原发病有关，且出血主要是由肝脏疾病导致的凝血异常引起。这些表现与相对较轻的血小板减少、几乎正常的全血血小板容量及从脾脏动员血小板补充损失的能力一致。当因其他疾病进行切脾时，血小板计数可恢复正常，甚至出现血小板增多症；因门静脉高压行门体分流术的患者，血小板计数也可恢复正常。与单纯脾大不同，脾功能亢进常伴有血小板、白细胞和红细胞在脾脏内破坏增加，骨髓内相应系列的造血前体细胞增多。

临床表现:

原发病表现(如肝硬化所致的黄疸、门静脉高压等表现)及不同程度的脾大，伴随出血倾向。

实验室检查:

针对潜在疾病及脾大的检查。影像学检查，如超声或 CT 扫描可用来确定脾脏大小及区分脾大是脾脏本身的疾病还是其他脏器疾

病引起。磁共振能够分析血流的变化，有助于监测门静脉和脾静脉血栓形成。当判断一个患者是否需要切脾时，用放射性核素标记血小板或红细胞进行血细胞寿命检测可能有助于脾功能亢进的诊断。

治疗：

重在原发病的治疗。脾大相关的小血小板减少患者，多不需要输注血小板，即使输注血小板也不能明显提高血小板数目，其中 90% 的血小板将被扣留在脾脏内。必要时进行脾切除可恢复血小板计数。

9. 疫苗相关血小板减少

疫苗相关血小板减少多见于麻疹-腮腺炎-风疹(MMR)疫苗接种之后，发生率为 1/25 000~1/40 000，肺炎球菌疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗、水痘-带状疱疹病毒疫苗和乙型肝炎病毒疫苗接种后发生率较低。80% 以上的患者可在 2 个月内甚至 2~3 周内恢复正常血小板计数，少于 10% 的患者发展为慢性 ITP，且对 ITP 治疗有效。血小板减少可能与特殊的免疫机制相关，可能因素包括自身抗体介导的血小板破坏、T 淋巴细胞免疫介导的血小板破坏或血小板形成的减少。尽管 MMR 疫苗与 ITP 风险增加相关，但与野生病毒相比，风险较低，且症状较轻，接种疫苗前可根据当时社区麻疹的风险进行权衡。患有慢性 ITP 的儿童需要采取更谨慎的方法，例如，英国血液学标准委员会建议在加强给药前测量麻疹滴度，以决定是否需要增加剂量。

10. 周期性血小板减少

概述：

周期性血小板减少(CTP)是罕见的获得性疾病，特点为血小板数目的周期性减少，未予治疗时偶有反弹性血小板增多($>500 \times 10^9 /L$)。

每个血小板减少周期通常为3~6周，女性患者多见。血小板的计数可在一较宽的范围内波动。其发病机制尚不明确，可能的机制为自身免疫性血小板破坏、巨核细胞再生障碍、感染和激素失调。

临床表现：

类似于ITP。出血倾向可表现为无症状、易淤血、牙龈出血、反复鼻出血、月经过多、血尿，以及更严重的出血，包括胃肠道或中枢神经系统出血。

诊断：

患者常被按照ITP诊断和治疗。当被当作ITP治疗的患者对糖皮质激素、脾切除和免疫球蛋白输注无效，以及有血小板反弹性增多时，应考虑CTP。

治疗：

女性患者口服避孕药可延长月经周期以减少出血风险，氨基己酸或凝血酸等抗纤溶药物可能会缓解出血症状。

四、治疗及化疗相关血小板减少

1. 化疗相关性血小板减少症

概述：

肿瘤化疗相关性血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT)是指抗肿瘤化疗药物对骨髓巨核细胞产生抑制作用，导致外周血中血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 。CIT发生后常可引起出血风险增加、住院时间延长，严重时可导致死亡；并且可导致化疗延迟、化疗药物剂量减少及治疗中断，对疗效产生负面影

响。CIT 发生机制主要是化疗药物抑制造血干细胞和巨核系祖细胞增殖，使巨核细胞产生减少，抑制巨核细胞生成和释放血小板，最终导致血小板减少；此外，部分化疗药物可导致药源性的免疫性血小板减少症；少部分化疗药物可引起肝窦损伤和阻塞，进而引起门静脉高压和脾功能亢进，导致血小板在脾内扣留及破坏增加，引起外周血中血小板计数下降。

临床表现：

患者通常有肿瘤原发病表现，伴或不伴出血倾向，如皮肤瘀点、红斑或鼻出血，甚至内脏出血等；此外，患者通常体力状态较差、重度营养不良，合并疾病如肝硬化、脾功能亢进等，基线血小板水平较低。

实验室检查及临床诊断：

①血常规显示血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ，CIT 的分级标准见表 2；②发病前有确切应用某种可能引起血小板减少的化疗药物，且停药后血小板减少症状逐渐减轻或消失；③排除其他可导致血小板减少的原因，如再生障碍性贫血、急性白血病、免疫性血小板减少性紫癜、肿瘤的骨髓侵犯和脾功能亢进等；④排除因标本采集或抗凝导致的假性血小板减少；⑤再次使用该化疗药物后再次出现血小板减少症。

表 2 CIT 分级标准

级别	血小板计数($\times 10^9/L$)
1 级	75~LLN
2 级	50~75
3 级	25~50
4 级	<25

注：CIT 为肿瘤化疗相关性血小板减少症，LLN 为正常值下限。

治疗:

①治疗前首先应该针对血小板减少的病因及出血风险程度进行正确评估。②对于重度血小板减少症患者，最快、最有效的治疗方法是输注血小板，能够有效地降低大出血的发生风险和死亡率。对于已有出血及出血风险较高[WHO 出血分级 2 级及以上和(或)血小板计数 $\leq 10 \times 10^9/L$]患者，需预防性输注血小板，特别是患有血液肿瘤、妇科肿瘤和结直肠肿瘤等高出血风险的肿瘤时。③对于不符合血小板输注指征的 CIT 患者，应在血小板计数 $< 75 \times 10^9/L$ 时应用重组人血小板生成素(rhTPO)[$300 U/(kg \cdot d)$]。使用过程中注意监测血常规，一般每周 2 次，特殊患者可根据情况隔天 1 次。当血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 或血小板计数较用药前升高 $50 \times 10^9/L$ 时，应及时停药。④白介素-11(IL-11)可以降低 CIT 严重程度、缩短病程并减少血小板输注。对于不符合血小板输注指征的实体瘤 CIT 患者，当血小板计数下降为 $(25 \sim 75) \times 10^9/L$ 时应用 rhIL-11。推荐剂量为 $25 \sim 50 \mu g/kg$ ，皮下注射，每天 1 次，连用 7~10 天，至血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 或血小板计数较用药前升高 $50 \times 10^9/L$ 以上时停药。⑤血小板生成素受体激动剂，如艾曲泊帕(eltrombopag)，主要用于治疗成人慢性免疫性血小板减少性紫癜。CIT 尚未被批准为该药的适应证，但鉴于化疗所致血小板减少症治疗困难及出血风险的严重性，大部分专家认为对 IL-11 和(或) TPO 反应不佳的患者推荐使用。

2. 肝素诱导的血小板减少症

概述:

肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia,

HIT)是一种由血小板因子 4(PF4)和肝素形成的抗体复合物介导的免疫性疾病,其特点是血小板计数下降,而患者体内呈高凝状态,出血风险较低而血栓风险较高。HIT 的发病机制与 HIT 抗体(PF4-HIlgG)生成有关,肝素通过激活血小板使得血小板膜囊泡释放 α 微颗粒,激活凝血系统,导致凝血酶形成增加,活化的血小板与凝血因子相互作用最终导致血栓形成。HIT 分为 I 型和 II 型, I 型 HIT 多见,为非免疫性 HIT,与肝素直接激活血小板有关,一般在应用肝素 5 天内发生,血小板数量下降程度较轻,为一过性且可自行恢复,无血栓形成。HIT II 型为一种免疫介导的疾病,其特征是形成针对肝素-血小板因子 4(H-PF)复合物的抗体,引起血小板严重减少,血液呈高凝状态,伴有血栓形成而非出血。II 型 HIT 中,肝素依赖性 IgG 抗体与 $Fc\gamma$ 受体结合导致血小板颗粒释放,生成血栓烷素,引起强烈的血小板聚集,血小板减少和血栓形成,若继续使用肝素会使病情进一步加重。

临床表现:

血小板计数减少是 HIT 最主要的临床表现,通常在使用肝素后 5~10 天血小板计数下降 $>50\%$,绝对值 $<100 \times 10^9/L$,但最低值一般 $\geq 20 \times 10^9/L$ 。血栓形成是 HIT 最严重的并发症。对于尿毒症患者,单纯血小板下降容易忽视,反而多以血栓影响透析为主诉入院。HIT 患者的静脉血栓较动脉血栓多见,尤其是下肢深静脉血栓,严重者可引起肺栓塞死亡。此外,极少数患者可出现上肢黏液性溃疡和发热、寒战等急性全身反应及呼吸困难等全身过敏反应,需与透析器过敏反应相鉴别。

实验室检查及临床诊断:

HIT 诊断的金标准是血小板功能检测,即血清素释放试验

(SRA)和肝素诱导血小板聚集试验(HIPA),但因操作复杂、费时、昂贵,需要特定的实验室及技术人员,诊断受到限制,未广泛应用。2018年,我国专家共识提出,使用4Ts评分系统(见表3)结合HIT抗体检测来诊断HIT。除肝素依赖性抗血小板抗体阳性外,可结合肝素用药史(应用肝素3~5天后出现无其他原因的血小板减少)、有血栓栓塞表现及停用肝素后血小板计数于1周内恢复等明确诊断。

表3 4Ts评分系统

评估要素	2分	1分	0分
血小板计数减少的数量特征	同时具备下列两者: ①血小板减少 $>50\%$;②最低值 $\geq 20 \times 10^9/L$	具备下列两者之一: ①血小板减少 $30\% \sim 50\%$;②最低值处于 $(10 \sim 19) \times 10^9/L$	具备下列两者之一: ①血小板减少不超过 30% ;②最低值 $< 10 \times 10^9/L$
血小板计数减少的时间特征	具备下列两者之一: ①使用肝素5~10天;②再次使用肝素 ≤ 1 天(在过去30天内曾使用肝素)	具备下列两者之一: ①使用肝素 > 10 天;②使用肝素 ≤ 1 天(在过去30~100天内曾使用肝素)	使用肝素 < 5 天(近期末使用肝素)
血栓形成的类型	新形成的静脉、动脉血栓;皮肤坏死;肝素负荷剂量后的急性全身反应	进展性或再发生的血栓形成,皮肤红斑;尚未证明的疑似血栓形成	无
其他导致血小板减少症的原因	没有	可能有	确定有

注:4Ts评分:通过4项评分相加,根据得分确定HIT可能性, ≤ 3 分为低度、4~5分为中度和6~8分为高度临床可能性。

治疗:

HIT治疗的目的是降低凝血酶的生成,因此,患者一旦确诊应:①立即停用一切肝素类药物,使用其他不会产生HIT抗体

或与 HIT 抗体交叉反应替代性的抗凝治疗(例如,阿加曲班);部分抗体持续及因紧急手术需使用肝素的 HIT 患者,可考虑血浆置换及大剂量免疫球蛋白治疗;②因为 HIT II 型是免疫介导的肝素不良反应,免疫反应是其病理生理机制,严重血小板减少症可进行糖皮质激素抑制免疫反应治疗,降低毛细血管脆性。③使用肝素治疗的患者,尤其是老年及接受外科手术患者,应常规监测血小板,早发现、早治疗对 HIT 患者的预后极其重要。

3. 其他药物相关性血小板减少症

概述:

药源性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DITP)指药物、食物、饮料等导致血小板计数低于正常范围($<100 \times 10^9 /L$),伴或不伴有出血等疾病的疾病。除抗肿瘤药物及肝素外,其他一些常见药物也可引起血小板减少,其发病机制主要与免疫介导或药物直接毒性作用有关。常见药物如奎宁、奎尼丁、解热镇痛药(对乙酰氨基酚)、抗菌药物(青霉素类、利奈唑胺等),以及抗血小板药物(噻氯匹定、氯吡格雷)等。

临床表现:

药源性血小板减少症在临床上多较轻微,无明显的临床症状。仅有部分表现为皮肤瘀斑、黏膜出血,严重时可能会导致消化道出血甚至颅内出血,同时可能会伴有全身性症状,如发热、寒颤、全身无力酸痛、恶心、呕吐、关节痛等,如果血小板减少症的发现或处理不及时将给患者带来生命威胁。

实验室检查及临床诊断:

血常规提示患者血小板降低,患者有明确导致血小板减少的用

药史，伴或不伴有恶心、呕吐、发热及出血等临床症状，并且排除其他导致血小板减少的因素；部分 DITP 可借助药物依赖性抗血小板抗体检测；停药后多数患者血小板可在 1 周内恢复，再次使用该药物引起血小板再次降低。

治疗：

对于存在高龄、长时间用药及肾功能不全等高危因素的患者，需密切监测血药浓度及血常规，一旦发现不良反应，应及时调整给药剂量或者停药，并对症治疗，严重者可进行血小板输注、血浆置换及血液透析等治疗。药物依赖性抗体可以持续多年，建议患者尽量避免使用导致血小板减少的药物。

4. 输血相关性血小板减少症

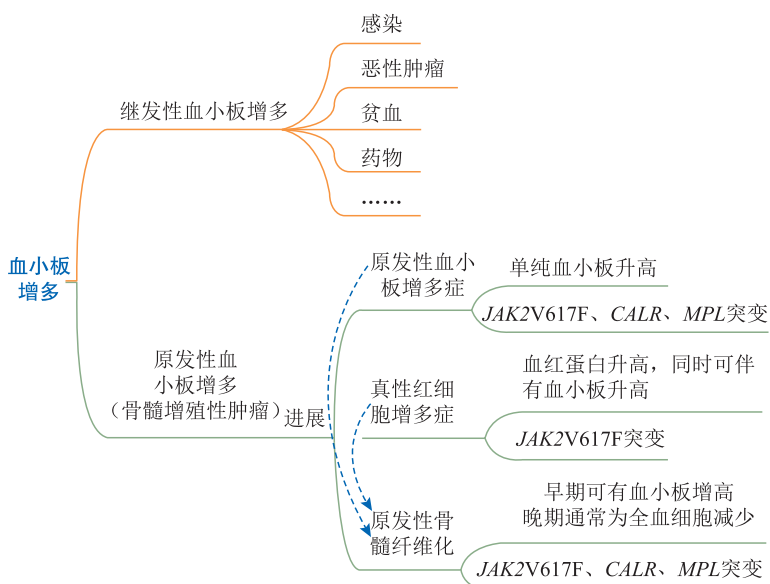
输血相关性血小板减少症是指患者输入血小板或者大量输注红细胞后出现的血小板减少。前者又称为同种免疫性血小板减少症，即血小板特异性抗原阴性的患者输入抗原阳性血液，产生同种抗血小板抗体，当再次输注抗原阳性血液时，体内抗体与输入的抗原结合，引起血小板破坏；血小板破坏时释放出的免疫复合物又结合到患者自身血小板 Fc 受体上，引起自身血小板破坏。此种输血反应较少见，多为经产妇或有输血史者，治疗上应予以激素治疗，严重出血者可给予血小板输注；此外，对有输血史的患者，输血应选择配型相合的血小板。

临床上大量输血也可导致血小板减少症。大量输血定义包括：在 24 小时内输注 1 倍血量或超过 10 个单位的浓缩红细胞，以及在 1 小时内输注 >4 个单位的浓缩红细胞。大量输血导致血小板减少症主要是因为患者失血导致血小板直接损失、输血的红

细胞稀释血小板、失血或创伤后引发的 DIC，以及体温过低等。大量输血的患者应适当补充新鲜冷冻血浆及血小板，同时要密切监测血常规。

第二节 血小板增多

血常规中血小板计数的正常值范围是 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ ，超过此范围即为血小板增多。



一、导致血小板增多的因素

1. 继发性血小板增多

继发性血小板增多，也称为反应性血小板增多，是指由于明确的疾病、事件或用药导致的血小板计数异常升高。临床上，继发性血小板增多是最常见的血小板增多原因，可占到 80%~90%。常见的继发性血小板增多的原因包括以下几类。

- 感染(包括急性细菌及病毒感染)
- 慢性炎症(结核感染、类风湿性关节炎、炎症性肠病、结节病等)
- 脾脏功能减退(包括脾切除及脾功能减退)
- 出血
- 缺铁性贫血
- 溶血
- 过敏反应
- 恶性肿瘤/淋巴瘤
- 药物相关(肾上腺素、糖皮质激素、氨曲南、头孢他啶、布洛芬等)
- 手术后
- 生理性(剧烈运动后、月经后、妊娠中晚期)

继发性血小板增多并不罕见。有研究统计发现，在儿童呼吸系统感染中，约 26% 的患者血小板超过 $500 \times 10^9/L$ ，接受脾切除术的患者有 75% 出现不同程度的血小板增高，约有 30% 的缺铁性贫血

血患者出现反应性血小板增高。

根据原发病的不同，继发性血小板增多出现的原因也有不同。血小板是由巨核细胞生成的，过程中受到多种细胞因子的调控。对于感染、炎症、肿瘤、应激等因素，其会导致血小板生成素、儿茶酚胺、白介素-6 及其他细胞因子升高，从而导致血小板生成增加。缺铁性贫血患者，其巨核细胞增殖导致血小板增高。对于脾切除患者，脾脏对血小板清除功能缺失，导致血小板增高。

对于继发性血小板增多患者，血小板功能通常是正常的，血小板计数通常不会超过 $1000 \times 10^9 / L$ 。除非存在严重动静脉疾病，继发性血小板增多一般不增加血栓性疾病的风险，因此不常规应用阿司匹林，但对于血小板计数高，且已经出现血栓并发症的患者，也可以使用。对于继发性血小板增多，主要是处理导致血小板增多的原发病，原发因素得到控制，血小板计数通常会降至正常。

继发性血小板增多在临床上比较常见，因此通过病史、血常规、C 反应蛋白、风湿相关检查、铁代谢相关检查能够明确大部分继发性血小板增多的诊断。但如果继发性因素不明确，应行骨髓相关检查，排除是否存在原发性血小板增多。

2. 原发性血小板增多

原发性血小板增多症是骨髓增殖性肿瘤中的一种，此外真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化是其另外 2 种常见的疾病种类。因这 3 种疾病具有相似的发病机制，且都存在血小板增多的临床表现，因此常在一起进行讨论，下文将进行详述。

二、骨髓增殖性肿瘤

骨髓增殖性肿瘤(MPN)是指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞克隆性增殖所致的一组肿瘤性疾病。一般,MPN包括真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF)3种。

1. 真性红细胞增多症(PV)

概述:

PV是指由于多能造血干细胞的突变,造成了红细胞生成过多,同时可伴有程度不一的粒细胞和血小板的过度增生。虽然骨髓中粒、红、巨三系均有不同程度的增生,但临床上通常以红细胞增多为突出表现。几乎所有PV患者都存在JAK2V617F基因突变,目前认为基因突变是导致该疾病发生的原因。

临床表现:

血栓形成:是PV最常见和最重要的并发症,见于大约1/3的PV患者。

皮肤表现:瘙痒可在约40%的患者中发生,常在温水洗浴后加重。**红斑性肢痛病:**其特征为四肢发热、手(脚)指(趾)疼痛、发红、手脚灼烧感及出现红斑。与血小板增多导致微循环血栓有关。

腹部表现:常有消化道不适的症状,可能与血液黏稠及血栓形成导致消化道供血不足有关。部分患者还会出现消化道溃疡。

非特异症状:包括头痛、头晕、盗汗等,部分患者可有尿酸增高或痛风性关节炎。

体格检查可发现脾大、肝大及颜面部发红。

实验室检查：

(1) 血常规：Hb>165 g/L(男性)或 160 g/L(女性)，血细胞比容>49%(男性)或 48%(女性)或红细胞容积升高。白细胞不同程度增高(见于 80%以上的患者)，血小板计数增高(部分可达 $1\,000 \times 10^9/L$ 以上，见于 40%以上的患者)。

(2) 血清 EPO 水平：低于正常值。

(3) 骨髓检查：骨髓增生极度活跃，可见铁缺乏征象。

(4) 内源性红细胞集落(EEC)：正常情况下，红系造血祖细胞需在促红细胞生成素(EPO)的刺激下增殖。而 PV 患者红系造血祖细胞可在不加促红细胞生成素的培养基中生长，形成的集落被称为内源性红细胞集落。

(5) JAK2V617F 突变：95%~97%的 PV 患者该突变阳性，而其余患者大部分存在 JAK2 第 12 外显子突变。

诊断(WHO 2016 诊断标准)：

主要诊断标准：

(1) Hb>165 g/L(男性)或 160 g/L(女性)，血细胞比容>49%(男性)或 48%(女性)或红细胞容积升高。

(2) 骨髓活检示与年龄不符的细胞过多伴三系增生(全骨髓增生)，包括红系、粒系、巨核系显著增生并伴有多形性成熟巨核细胞(细胞大小不等)。

(3) 有 JAK2V617F 或 JAK2 第 12 号外显子基因突变。

次要诊断标准：

血清 EPO 水平降低。

满足 3 项主要标准，或前 2 项主要标准及次要标准可诊断。

治疗:

(1) 放血疗法: 目标为将血细胞比容降低至 45% 以下。

(2) 阿司匹林: 既往无大出血史、无胃肠道不耐受病史且血小板计数 $<(1\ 000\sim 1\ 500)\times 10^9/L$ 的患者, 应常规使用阿司匹林。

(3) 骨髓抑制治疗: 对于血小板增多、脾大的患者, 应给予骨髓抑制治疗。羟基脲为常用药物, 即刻用于初始治疗, 也可用于长期治疗。对于 40 岁以下及妊娠期患者, 可应用干扰素, 其中长效干扰素疗效最好。

(4) 可酌情加用控制痛风及瘙痒的药物。

(5) 积极控制增加血栓风险的因素, 包括戒烟, 控制血压、血脂等。

预后:

PV 起病隐匿、发展缓慢, 未治疗的症状性 PV 患者中位生存期为 6~18 个月, 而治疗后病程可达 10 年, 后期部分患者可转化为骨髓纤维化及急性白血病。据报道, 10 年转白率为 2.3%, 15 年为 5.5%。急性白血病占死亡病例的 19%。而血栓事件为主要死亡原因, 占 40%。

2. 原发性血小板增多症(ET)

概述:

原发性血小板增多症是克隆性造血干细胞疾病。其特征为血小板增多, 以及与之相关的血栓形成和出血并发症。目前认为基因突变为该病主要发病原因。

临床表现:

(1) 大多数患者无明显临床症状, 偶然在检查时发现血小板数

值增高后确诊。

(2) 血栓形成：是 ET 最常见的并发症，包括卒中、短暂性脑缺血发作、心肌梗死、肾脏动静脉血栓、指端缺血等。

(3) 出血：当血小板 $>1\,500 \times 10^9/L$ 时，出血的风险增加，但严重的出血较血栓形成少见，主要为鼻黏膜、口腔黏膜和胃肠道出血。

实验室检查：

(1) 血常规：血小板 $>450 \times 10^9/L$ ，多数可达 $(600 \sim 1\,000) \times 10^9/L$ ，红细胞、白细胞计数通常正常。

(2) 骨髓检查：骨髓涂片通常显示巨核细胞大、分叶核，病理可见增生活跃或明显活跃，巨核细胞数目明显增多，巨核细胞体积变大，多分叶核。原始细胞、幼稚细胞均增多。

(3) 基因检查：*JAK2V617F* 存在于约 50% 的患者中，*CALR* 突变占 15%~35%，*MPL* 突变约占 4%。有 10% 左右的患者无上述 3 种类型突变，称为三阴性原发性血小板增多症。区别见表 4。

(4) 染色体检查：Ph 染色体阴性，用于排除慢性粒细胞白血病。

表 4 *JAK2V617F* 与 *CALR* 突变 ET 的区别

	<i>JAK2V617F</i>	<i>CALR</i>
发病年龄	偏高	偏低
血红蛋白	偏高	偏低
白细胞计数	偏高	偏低
血小板计数	偏低	偏高
血清 EPO 水平	偏低	偏高
血栓事件发生率	偏高	偏低

诊断:

符合 4 条主要标准或前 3 条主要标准和次要标准。

主要标准:

(1) 血小板计数持续 $\geq 450 \times 10^9 / L$ 。

(2) 骨髓检查主要为巨核系增生，且成熟的多分叶大巨核细胞数量的增加为主，无明显粒系增生或左移或红系增生以及网状纤维罕见微小增加。

(3) 不符合 WHO 诊断标准的慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征或其他髓系肿瘤。

(4) 伴有 *JAK2V617F* 基因突变或 *MPL*、*CALR* 基因突变。

次要标准:

存在克隆性标记或无反应性血小板增多的证据。

治疗:

ET 患者的危险度分层:

① 极低危: 无血栓史、年龄 ≤ 60 岁且 *JAK2V617F* 突变阴性;
② 低危: 无血栓史、年龄 ≤ 60 岁且 *JAK2V617F* 突变阳性; ③ 中危: 无血栓史、年龄 > 60 岁且 *JAK2V617F* 突变阴性; ④ 高危: 有血栓史或年龄 > 60 岁且 *JAK2V617F* 阳性。

(1) 极低危、低危患者: 小剂量阿司匹林口服。

(2) 中危患者: 小剂量阿司匹林, 若存在其他心血管危险因素, 应加用羟基脲或干扰素。

(3) 高危患者: 小剂量阿司匹林联合羟基脲、干扰素, 若初始血小板 $> 1500 \times 10^9 / L$, 应将血小板降低至 $1500 \times 10^9 / L$ 以下后加用阿司匹林。

(4) 对于所有患者，均应控制心血管危险因素。

对于 ≤ 60 岁的患者，一线治疗选用干扰素- α ，二线治疗为羟基脲及阿那格雷。 > 60 岁的患者，一线治疗选用羟基脲，二线治疗为阿那格雷。目前，长效干扰素也在临床上开始使用，其在使用上更为便捷。

预后：

目前的研究提示，ET患者在规范治疗的情况下，不显著缩短寿命。少数患者可进展为骨髓纤维化(10年发生率约为8%)，进而进展为急性白血病(未治疗患者发病率约为1%)。

3. 原发性骨髓纤维化

概述：

原发性骨髓纤维化是一种慢性克隆性髓系肿瘤，其特点为：①贫血；②中性粒细胞增多和血小板增多，或者少部分患者出现血小板减少和粒细胞减少；③脾大；④外周血中出现未成熟粒细胞、幼红细胞、泪滴状红细胞及 $CD34^+$ 细胞集落增多；⑤骨髓纤维化；⑥骨硬化。目前PMF的病因尚不完全明确，包括免疫因素、化学试剂等均有相关性，但 $JAK2$ 、 MPL 、 $CALR$ 可发现于大多数病例中，目前认为是致病的主要原因。

临床表现：

该病是一个逐渐进展的过程，部分患者(约30%)早期因体检发现，无症状。随着疾病的进展，常见的症状包括乏力、发热、盗汗、体重减轻。肝脾大是PMF患者最重要的体征，几乎所有患者都存在不同程度的脾大，约2/3的患者存在肝大。由肝脾大导致的临床症状，包括腹胀、腹痛、食欲减退等也较常见。根据疾病的进

展程度，骨髓纤维化程度的不同，该病分为纤维化前(早)期和明显纤维化期两个阶段。

实验室检查：

(1) 血常规

白细胞：大部分患者存在白细胞中度升高，约 20% 的患者白细胞减少，大多数患者血涂片中可见到原始细胞。红细胞：绝大多数患者存在贫血，外周血涂片可见泪滴样、靶型等畸形红细胞。血小板：早期患者常有血小板增多，个别可高达 $1\ 000 \times 10^9/L$ ，随着病情的进展，可出现血小板减少。病情后期可出现全血细胞减少。

(2) 血生化

血清尿酸、乳酸脱氢酶、胆红素、碱性磷酸酶和高密度脂蛋白常升高。

(3) 骨髓检查

骨髓涂片：“骨髓干抽”是 PMF 患者的一个代表性的特点，因此骨髓涂片常失败。骨髓活检：网状纤维染色阳性，通常为++或+++。

(4) 基因检查

*JAK2*V617F 存在于约 50% 的患者中，*CALR* 突变约占 35%，*MPL* 突变约占 4%。

诊断：

纤维化前(早)期原发性骨髓纤维化诊断标准：

诊断需符合 3 条主要标准和至少 1 条次要标准。

主要标准：

(1) 有巨核细胞增生和异形巨核细胞，无明显网状纤维增多 (\leq MF-1)，骨髓增生程度年龄调整后呈增高，粒系细胞增殖而红

系细胞常减少。

(2) 不能满足真性红细胞增多症、慢性髓性白血病(BCR-ABL融合基因阴性)、骨髓增生异常综合征(无粒系和红系病态造血)或其他髓系肿瘤的 WHO 诊断标准。

(3) 有 *JAK2*、*CALR* 或 *MPL* 基因突变，或无这些突变但有其他克隆性标志，或无继发性骨髓纤维化证据。

次要标准：

- (1) 非合并疾病导致的贫血。
- (2) $WBC \geq 11 \times 10^9 / L$ 。
- (3) 可触及的脾大。
- (4) 血清乳酸脱氢酶水平增高。

明显纤维化期原发性骨髓纤维化诊断标准：

诊断需符合以下 3 条主要标准和至少 1 条次要标准。

主要标准：

(1) 巨核细胞增生和异形巨核细胞，常伴有网状纤维或胶原纤维(MF-2 或 MF-3)。

(2) 不能满足真性红细胞增多症、慢性髓性白血病(BCR-ABL融合基因阴性)、骨髓增生异常综合征(无粒系和红系病态造血)或其他髓系肿瘤的 WHO 诊断标准。

(3) 有 *JAK2*、*CALR* 或 *MPL* 基因突变，或无这些突变但有其他克隆性标志，或无继发性骨髓纤维化证据。

次要标准：

- (1) 非合并疾病导致的贫血。
- (2) $WBC \geq 11 \times 10^9 / L$ 。
- (3) 可触及的脾大。

(4) 幼粒幼红血象。

(5) 血清乳酸脱氢酶水平增高。

治疗：

危险度分组：

有体质性症状[在确诊 PMF 前 1 年内体重下降 10%和(或)不能解释的发热或重度盗汗持续超过 1 个月]、外周血原始细胞比例 $>1\%$ 、 $Hb < 100 \text{ g/L}$ 、 $JAK2V617F(+)$ 各 1 分。

患者年龄 > 65 岁、 $WBC > 25 \times 10^9/L$ 和 $MPL(+)$ 、无 $JAK2$ 、 $CALR$ 和 MPL 基因突变各 2 分。

极低危(0 分)、低危(1 分)、中危(2 分或 3 分)、高危(4 分或 5 分)和极高危(6 分或以上)。

低危和中危患者如果没有明显的临床症状并且无明显的贫血($Hb < 100 \text{ g/L}$)、无明显的脾大(触诊左缘肋下 $> 10 \text{ cm}$)、白细胞计数增高($> 25 \times 10^9/L$)或血小板计数显著增高($> 1000 \times 10^9/L$)，可以仅观察、监测病情变化。如有降细胞治疗指征，首选羟基脲治疗， $IFN-\alpha$ 亦是一种有效的降细胞药物。

对于中高危患者，通常会面临诸多临床症状，如贫血、脾大、体质性症状、非肝脾内造血等。以下多种治疗方法可用于控制临床症状及改善预后。

(1) 异基因造血干细胞移植：是能够治愈 PMF 的唯一治疗方法，对于高危或者急变期患者可考虑，但受限于患者年龄、供体来源及移植相关并发症等原因，真正能够通过此方法得到治愈的患者甚少。

(2) $JAK2V617F$ 激酶抑制剂：由于 $JAK2$ 基因突变及其对

JAK-STAT 信号传导的作用被认为是至少 50% 的原发性骨髓纤维化患者细胞克隆性扩张的关键因素。因此 JAK2 抑制剂(芦可替尼)是唯一对预后改善的治疗性方法。JAK2 抑制剂可以使 80% 左右的患者的纤维化好转或停止进展，此外还可以改善脾大及体质性症状。

(3) 羟基脲：用于降低白细胞及血小板计数，同时也有减小脾脏大小的作用。

(4) 雄激素：主要用于改善患者贫血症状。

(5) 脾切除：对于脾脏增大，且有严重相关症状(包括脾梗死、脾破裂)的患者，脾切除是可选的治疗方案，但手术风险较大。

(6) 沙利度胺：单药治疗的有效率为 20%~40%，可改善贫血及白细胞、血小板数目，其类似物雷那度胺也已经广泛应用，有取代沙利度胺的趋势。

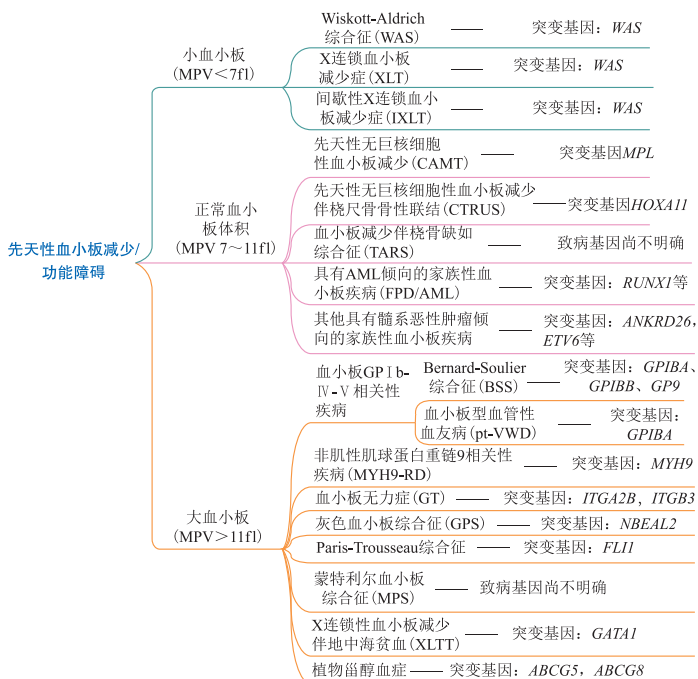
预后：

PMF 患者预后较 ET 及 PV 差，中位生存期为 3.5~5.5 年，主要死亡原因是感染、出血、脾切除、心力衰竭及转化为急性白血病。

第三章

血小板功能异常与疾病

第一节 先天性



一、血小板无力症

概述：

血小板无力症是一种较少见的遗传性出血性疾病，发病率约为1/500 000。本病由Glanzmann首先报告，故称为Glanzmann's thrombasthenia(GT)。GT的发病机制：由于血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa的基因突变，导致血小板膜表面的GPⅡb/Ⅲa的合成、转运、表达和(或)功能障碍，最终引起血小板无法正常聚集，因而无法达到止血效果。

临床表现：

GT的主要临床表现为出血，包括皮肤黏膜出血、外伤与各种手术的过度出血，女性月经过多，月经初潮时往往有大出血。

实验室检查：

血小板聚集功能降低，ADP不能诱导血小板聚集，血小板GPⅡb/Ⅲa缺乏。

治疗：

- (1) 注意口腔卫生，避免外伤与剧烈运动。
- (2) 日常用药应避免服用抗血小板类药物如阿司匹林、双嘧达莫等，发热时避免应用布洛芬等非甾体抗炎药。
- (3) 鼻出血或局部出血可使用明胶海绵、纤维蛋白封闭剂与外用凝血酶压迫止血，口腔出血时可用抗纤溶药物(如氨甲环酸、氨甲苯酸等)含漱。
- (4) 轻度黏膜出血、手术、外伤等情况下可静脉应用抗纤溶类药物辅助止血。
- (5) 血小板输注是严重创伤、手术和大量出血GT患者的一线

止血措施，但数据显示，有 30%~70% 的 GT 患者在接受血小板输注后可能产生抗血小板抗体，进而导致血小板输注无效。

(6) 对于血小板输注无效者，重组人凝血因子 VIIa(rFVIIa) 往往能有效控制大多数患者的出血，这是近年来 GT 治疗的一个重要进展。

(7) HSCT 与基因治疗是治愈 GT 的希望，反复严重出血(特别是有抗血小板同种抗体与血小板输注无效)的 GT 患者可考虑 HSCT。基因治疗已在动物实验中获得成功，虽然在临床应用前尚有诸多的问题需要解决，但将是未来治愈 GT 的方向。

二、巨血小板综合征

概述：

巨血小板综合征(Bernard-Soulier 综合征, BSS), 多数为常染色体隐性遗传(纯合突变或复合杂合突变), 少部分为常染色体显性遗传(杂合突变)。主要表现为由于患者血小板 GP I b/IX 数量缺乏或功能异常所致程度不一的出血。GP I b/IX 复合物是血小板黏附的必需物质, GP I b 是血小板表面 vWF 的受体, 血小板通过 GP I b 与 vWF 结合而黏附于皮下组织。由于本病患者 GP I b/IX 缺乏, 导致血小板黏附功能异常, 同时伴血小板减少。BSS 患者血小板通常体积增大, 直径 $>4 \mu\text{m}$, 形态类似于外周血淋巴细胞, 因此通常出现血小板的仪器读数与实际数量不相符的情况。

临床表现：

BSS 杂合子通常无严重出血表现, 仅外周血涂片可见血小板体积增大; 而纯合子多有中到重度的出血, 以皮肤黏膜自发性出血为

主，如瘀点、瘀斑、鼻出血、牙龈出血、胃肠道出血、月经过多等。

实验室检查：

血小板计数减少伴巨大血小板，出血时间延长、血小板黏附功能降低，瑞斯托菌素不能诱导血小板聚集，低浓度的凝血酶可诱导血小板聚集功能降低，血小板 GP I b、IX 及 V 表达降低或缺乏。

治疗：

(1) 加强保护，避免外伤和手术，减少出血。

(2) 局部出血时，若出血不重，可用明胶海绵、凝血酶等压迫止血，青春期女性月经过多时可使用避孕药如炔雌醇/炔诺酮以控制月经量。

(3) 1-脱氧-8-精氨酸加压素(DDAVP)可提高血浆凝血因子Ⅷ的活性、vWF 的活性从而帮助止血，但有抗利尿的不良反应。

(4) 严重出血时，需输注血小板，但需要注意，反复输注血小板易产生抗血小板抗体，导致血小板输注无效，因此有条件者宜给予去白细胞的特配血小板输注，不易引起同种免疫。对于已产生抗血小板抗体的患者，可以应用 rFⅦa 进行止血。

(5) 对于因反复出血严重影响生活质量的患者，如能找到合适的供体，也可进行异基因骨髓移植、脐血干细胞移植，必要时需要咨询造血干细胞移植专业医师。

(6) 基因治疗正在研究中，目前尚无成功的报道。

三、MYH9 相关疾病

概述：

MYH9 相关疾病(MYH9-RD)是一种常染色体显性遗传病，

是先天性血小板减少症中最常见的类型之一。由编码非肌球蛋白重链IIA(NMMHC-IIA)的 MYH9 基因突变引起,其中 NMMHC-IIA 是肌球蛋白超家族的成员之一,在所有类型的造血细胞中均有表达,同时也存在于肾脏、耳蜗和晶状体中。MYH9-RD 在临床上少见,极易被误诊为 ITP,对于出生后即出现血小板减少、病史长、常规治疗效果不佳的患者,尤其当合并耳聋、肾损害和(或)白内障时,应怀疑本病可能,外周血涂片是诊断本病的简单有效的手段。

临床表现:

(1) 出血通常与血小板数目有关,患者易出现瘀点、瘀斑、月经过多、鼻衄或牙龈出血。但部分患者没有临床出血症状,往往在外伤后或手术前常规筛查时发现血小板减少。

(2) 约 30% 的患者有肾脏受累,可在 30 岁前出现血尿、蛋白尿,70% 的肾脏受累者最终进展为肾功能衰竭。

(3) 超过 10% 的患者有晶状体混浊,并发展为白内障。

(4) 进行性听力受损是 MYH9-RD 最常见的血液系统外损害,约有 60% 的患者受累,表现为双侧感音神经性听力损害,发病早晚与基因突变类型有关,儿童期或者青春期发生的听力受损通常较重,多数在 30 岁前发展为耳聋。

实验室检查:

(1) 血小板个体差异较大,外周血涂片可见血小板体积增大,特别是巨大血小板,而自动化血细胞分析仪通过血细胞大小辨识血细胞,故会把这种巨大血小板误判为红细胞,而导致平均血小板体积和血小板数目均低于实际数值。

(2) 外周血涂片可见中性粒细胞内包涵体,也称为杜勒(Dohle)小体,它是由中性粒细胞胞浆内聚集的 NMMHC-II A 形成,几

乎所有 MYH9-RD 患者的中性粒细胞中均有这种特征性的包涵体，可通过免疫荧光技术进行检测，是 MYH9-RD 重要的确诊指标。

治疗：

主要原则是预防出血，输注血小板是严重出血时提升血小板计数的主要方法，促血小板生成素受体激动剂(艾曲泊帕)对大多数 MYH9-RD 患者能增加其血小板计数，并减少出血倾向。而免疫治疗方法如糖皮质激素、丙种球蛋白、免疫抑制剂及脾切除等对本病基本无效。

四、维-奥(Wiskott-Aldrich)综合征

概述：

维-奥(Wiskott - Aldrich)综合征(WAS)又称湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征，是一种罕见的 X 连锁原发性免疫缺陷，以血小板减少伴血小板体积减小、湿疹、反复感染、自身免疫和恶性肿瘤发病率增加为特征。1937 年，Alfred Wiskott 首次报道了一例家族性 WAS 病例。1954 年，Robert Aldrich 发现本病血小板异常以及与 X 染色体连锁的特点。典型 WAS、X 连锁原发性免疫缺陷(XLT)、间歇性 X-连锁血小板减少症(IXLT)和 X-连锁粒细胞减少症(XLN)均是由 WAS 蛋白(WASP)基因突变引起的，目前已发现约有 300 多种 WASP 基因突变，WASP 通过调节肌动蛋白细胞骨架依赖的细胞过程参与人体的固有免疫和适应性免疫。

临床表现：

本病多在出生后 1 个月内发病，男性多见。该病的发病率为 (1~10)/100 万，典型的 WAS 不经治疗的中位生存年龄仅为 15

岁。WASP 基因突变造成 WASP 表达量完全或部分缺乏，患儿可出现典型 WAS、XLT、IXLT 和 XLN。典型 WAS 表现为严重的血小板减少、湿疹、免疫缺陷导致的反复感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤高风险等；XLT 则表现为轻中度血小板减少，湿疹和免疫缺陷相对较轻；XLN 则仅仅表现为中性粒细胞减少症和不同类型的骨髓增生异常综合征。WAS 的分型标准及评分标准见表 5、表 6。

表 5 WAS 分型标准

项目	WAS	XLT	IXLT	XLN
血小板减少	+	+	+/-	-
血小板体积缩小	+	+	+	-
湿疹	+	-/+	-	-
免疫功能缺陷	+	-/+	-	+ ^a
继发性自身免疫性疾病	常见	可能	-	-
继发恶性肿瘤	常见	可能	-	-
WASP 表达	缺乏	降低	可正常	可正常
WAS 评分	3~5 分	1~2(5 ^b)分	0~1 分	0 分

注：a. XLN 由于粒细胞缺乏可导致免疫功能缺陷，但是并非淋巴细胞功能异常；
b. XLT 若继发自身免疫性疾病或恶性肿瘤，则 WAS 评分为 5 分。

表 6 WAS 评分标准

分值	血小板减少	平均血小板体积减小	湿疹	感染	继发自身免疫性疾病/肿瘤
1	+	+	-	-	-
2	+	+	轻度/短暂	轻度	-
3	+	+	持续但可控	反复但可控	-
4	+	+	难以控制	重度	-
5*	+	+	程度不限	程度不限	+

注：* 继发自身免疫性疾病为 5A，继发恶性肿瘤为 5B。

实验室检查：

(1) 典型 WAS 和 XLT 通常血常规提示血小板降低，外周血涂片可见血小板体积减小。

(2) 典型 WAS 存在免疫功能异常：T 淋巴细胞亚群降低，特别是 CD8⁺ T 淋巴细胞比例和绝对计数降低；自然杀伤(NK)细胞功能下降；IgM 降低，IgG 正常或降低，IgA、IgE 升高；对多糖疫苗(如肺炎疫苗)无或低抗体应答。

(3) XLN 血常规提示持续性中性粒细胞减少。

治疗：

WAS 患者临床表现多样，治疗方法因人而异。根据 WAS 疾病严重程度评分系统，1 或 2 分为 XLT 患者，3~4 分为典型 WAS 患者。对于 XLT 及典型 WAS 患者，常规及支持性治疗包括抗感染治疗、紧急输注血小板、输注免疫球蛋白、免疫抑制治疗及脾切除术等。对于 XLT 患者，仅应用支持治疗也可能获得较好的长期结局，但对于确诊典型 WAS 的患儿，造血干细胞移植为目前唯一有效的根治手段，规律、足量的 IVIG 治疗可为患者赢取等待供者的时间并在一定程度上改善其生存质量。基因治疗作为一种新的治疗方法，已被应用于包括 WAS 在内的多种原发性免疫缺陷疾病的治疗，但目前技术尚未成熟。

五、其他少见的遗传性血小板疾病

1. 灰色血小板综合征(又名 α -血小板贮藏池病)：是一种罕见的常染色体显性遗传性出血性疾病，主要由于调节巨核细胞转运血小板黏附相关蛋白 α 颗粒的 NBEAL2 基因功能缺陷，引起患者血

小板的 α 颗粒缺乏上述黏附相关蛋白。出血症状一般轻至中度，主要为皮肤瘀点、瘀斑，鼻和口腔黏膜出血也常见，此外，还常伴有脾大和骨髓纤维化。血小板计数和形态、巨核细胞形态通常正常，而血小板内致密颗粒减少或缺乏，对ADP、肾上腺素等引起的聚集试验正常或轻度下降，对胶原或凝血酶等常缺乏聚集反应。

2. 植物甾醇血症(又名地中海巨血小板减少症，MMT)：是一种常染色体隐性遗传性出血性疾病，主要是由于编码于肠道和肝脏的ABC载体蛋白亚基的基因缺陷，导致肠道对植物固醇过度吸收、机体对植物固醇排泄过缓、胆固醇合成减少、内源性胆固醇合成增加等，最终造成植物固醇水平增高继而沉积于组织。部分植物甾醇血症患者以血液学表现为首发症状，表现为口型红细胞溶血、巨血小板减少症，其他系统表现为黄色瘤、血总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇明显升高、动脉粥样硬化性心血管疾病等。

第二节 获得性

概述：

血小板功能异常可能源自先天性疾病，但更常见的是继发于其他疾病或药物，称为获得性血小板功能异常。多种血液病、非血液病或药物的使用可导致获得性血小板功能异常，其发生机制往往较先天性血小板功能异常更为复杂。血小板功能异常相关出血主要表现为皮肤黏膜出血，如鼻衄、齿龈出血、胃肠道及泌尿道出血等，也常表现为拔牙或外科手术后的异常出血。当遇到这类出血时，首

先需要确定血小板数目是否正常，再考虑有无血小板功能异常。血小板功能障碍一般可通过出血时间测定、血小板功能分析、血小板聚集试验等检查协助判断。

常见获得性血小板功能异常的病因：

1. 骨髓增殖性肿瘤

骨髓增殖性肿瘤是分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞克隆性增殖所致的一组肿瘤性疾病，以一种或多种外周血细胞增多为典型表现，包括真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化等。

导致血小板功能异常的原因：

(1) 克隆性巨核细胞的增殖可导致异常血小板的生成。

(2) 患者血小板体内的异常活化使血小板颗粒提前释放，进而导致血小板功能障碍。

(3) 此类疾病患者往往应用阿司匹林等抗血小板药物，可加重血小板功能障碍、增加出血风险。

临床表现：

(1) 疾病本身可造成乏力、瘙痒、盗汗、骨痛等全身症状。

(2) 另有明显出凝血异常，在真性红细胞增多症和原发性血小板增多症中格外显著。患者既可以有血栓形成，又可能出现出血。血栓既可以发生在动脉也可以发生在静脉，可出现腹腔静脉、颅内静脉窦等少见部位血栓。出血并发症以皮肤黏膜出血为主，严重者有消化道出血和脑出血。目前仍难以准确预测患者的出血风险，高龄、既往出血史以及血小板计数极度升高可能提示患者具有更高的出血风险。

治疗方法：

主要根据原发病危险分层选择治疗方式。真性红细胞增多症治疗包括静脉放血、小剂量阿司匹林、羟基脲、干扰素、芦可替尼等；原发性血小板增多症治疗包括小剂量阿司匹林、羟基脲、阿那格雷、干扰素等；骨髓纤维化治疗包括羟基脲、芦可替尼或异基因造血干细胞移植。

2. 异常球蛋白血症

异常球蛋白血症是 B 淋巴细胞或浆细胞病理性增殖，造成结构单一的免疫球蛋白合成与分泌增加的一组疾病，包括多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、淀粉样变性、POEMS 综合征等。

导致出现血小板功能异常的原因：

异常球蛋白可影响血小板功能的所有方面，包括黏附、活化、聚集和促凝活性。而大多数出血并发症是由高黏滞血症或获得性血管性血友病导致。其中 IgM 型蛋白易出现高黏滞血症，对血小板功能影响最大，这是由于 IgM 蛋白与血小板表面膜糖蛋白的相互作用引起，导致出血时间延长、血凝块回缩障碍、体内血小板聚集缺陷和体外血小板黏附功能降低。

临床表现：

疾病本身可有多种临床表现。多发性骨髓瘤可出现贫血、肾功能异常、高钙、骨痛等，巨球蛋白血症可出现肢体感觉异常、头晕头痛、视力下降、耳鸣耳聋、肝脾淋巴结肿大等，淀粉样变性可出现水肿、憋气、肢端麻木、肝功能异常等，POEMS 综合征可出现肢端麻木、皮肤改变、胸腔积液、腹腔积液、肝脾淋巴结肿大、性功能减退等。

上述疾病患者常有出血倾向，巨球蛋白血症中合并高黏滞血症时出血倾向最为明显，常见鼻部或牙龈慢性渗血，若患者行手术，围术期胃肠道出血发生率较高。淀粉样变性常见特征性眶周瘀斑，俗称“熊猫眼”。

治疗方法：

此类治疗均针对病理性增殖的 B 淋巴细胞及浆细胞，包括免疫调节剂，如来那度胺、泊马度胺等；蛋白酶体抑制剂，如硼替佐米、伊沙佐米等；激素类，如地塞米松、泼尼松等；靶向治疗生物制剂，如 CD38 单抗达雷妥尤单抗以及自体干细胞移植等。

3. 尿毒症

尿毒症是多种原因导致的肾功能衰竭，患者无法排出代谢毒素和维持自身水、电解质酸碱平衡。

导致血小板功能异常的原因：

尿毒症患者的出血问题可能源于共存的凝血功能障碍、透析时使用肝素或解剖结构异常；血小板代谢缺陷、血小板-内皮细胞相互作用缺陷及贫血对正常血小板功能的影响；尿毒症患者 TXA₂ 合成减少，而 TXA₂ 介导血小板活化；患者体内代谢产物增多，如胍基琥珀酸及酚酸等代谢产物均影响血小板功能。

临床表现：

尿毒症患者可出现难以控制的高血压、贫血、高血钾、高血磷、低血钙、酸中毒。临床出血明显增多，常见有瘀斑、鼻出血、胃肠道和泌尿生殖系统出血等。贫血严重程度与出血风险显著相关。

治疗方法：

(1) 腹膜透析、血液透析等肾脏替代治疗清除体内毒素，可使

血小板功能恢复，降低出血概率。

(2) 红细胞输注或应用促红细胞生成素(EPO)纠正贫血可改善血小板功能。

4. 肝脏疾病

常见的肝病包括病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、肝硬化等。

出血倾向的原因：

多种机制导致肝病患者的出血倾向，血小板功能异常为其中之一。肝脏是几乎所有凝血因子(除 vWF 外)的合成部位，肝病可导致多种凝血因子合成障碍。慢性肝病或肝硬化患者常可观察到血小板数目的减少。血小板减少的机制除了与门静脉高压导致血小板在脾脏的淤滞外，还与促血小板生成素产生减少(主要由肝脏合成)、可能的骨髓增生受抑制以及免疫相关的小血小板破坏增多有关。慢性肝病患者亦常伴有血小板功能的异常，如血小板聚集能力的下降等。

临床表现：

肝炎可表现为发热、纳差、厌油、皮肤黄染。肝硬化严重者可出现皮肤黄染、腹腔积液、精神和神志异常。

出血、凝血方面：血小板减少可以是急性肝炎的表现，极少数情况下可非常严重，如急性肝炎相关再生障碍性贫血。肝硬化常会导致轻度血小板减少，高达 75% 的慢性肝病患者有轻度血小板减少，约 13% 的肝硬化患者有中度血小板减少。

治疗方法：

治疗肝炎病毒，去除饮酒等诱因，保护肝功能。

5. 药物性血小板功能异常

药物是引起获得性血小板功能障碍最常见的原因，大多数药物药理剂量并不引起出血，只有当剂量过大或患者存在血小板减少、凝血功能异常、纤维蛋白溶解亢进或血管内皮损伤时，才引起明显出血。

可能引起出血的药物类型及原因见表 7。

表 7 引起出血的药物类型及原因

药物种类		代表药物	作用机制
抗血小板药物	COX 酶抑制剂	阿司匹林	抑制 COX 酶，导致血小板合成血栓素 A ₂ (TXA ₂)减少，最终抑制血小板活化。阿司匹林不可逆改变了酶的活性结构域，作用持续数天，直至新的血小板生成
	P ₂ Y ₁₂ 受体抑制剂	氯吡格雷	不可逆共价结合血小板 ADP 受体，即 P ₂ Y ₁₂ 受体，抑制血小板活性，作用时间持续至新的血小板生成
	GP II b/III a 抑制剂	替罗非班	纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体结合，可逆性竞争性抑制剂
抗凝药物		肝素	与抗凝血酶 III 结合，抑制凝血酶生成，同时抑制血小板黏附和聚集
溶栓药物		链激酶、尿激酶、t-PA	纤维蛋白原降低，影响纤维蛋白凝块形成，同时会抑制血小板聚集
解热镇痛抗炎类药物		双氯芬酸钠	COX 可逆性竞争性抑制剂，作用持续时间为数小时
β-内酰胺类抗生素		青霉素、头孢菌素	影响激动剂和血小板受体结合，效果持续 2~3 天
胶体类扩容剂		右旋糖酐、羟乙基淀粉	吸附于血小板表面，抑制聚集及分泌
心血管药物		硝酸甘油、普萘洛尔	通过抑制血小板黏附和募集而抑制血小板功能
精神类药物		阿米替林、氯丙嗪、吩噻嗪	选择性 5-HT 重吸收抑制剂(SSRIs)和三环类抗抑郁药可能降低血小板颗粒中 5-HT 浓度而影响血小板功能

治疗方法：

停用可能影响血小板功能的药物是最主要的治疗措施。

合并出血的一般处理

1. 治疗原发病或去除诱因(具体见前)。

2. 止血治疗：

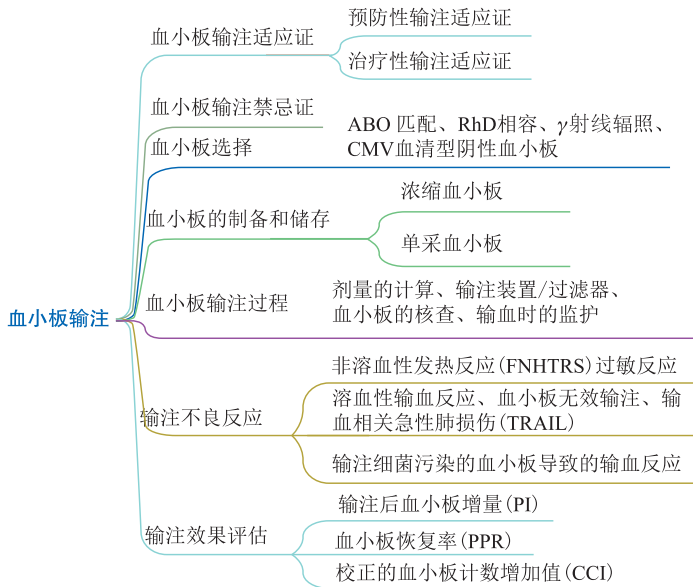
(1) 应用去氨加压素(DDAVP)。

(2) 血小板输注。

重组活化人凝血因子Ⅶ，但有血栓风险，应用需谨慎。

第四章

血小板输注



血小板的主要功能是凝血、止血和维持血管壁的完整性。当血管破损时，血小板利用黏附的特性，可以在数秒钟内堵塞住破裂的血管，防止血液继续外流。血小板在血流中沿着血管壁排列，形成血管壁的保护层，降低了毛细血管的脆性和通透性。正常血小板计

数为 $(100\sim 300)\times 10^9/L$ ，约有 $1/3$ 的血小板贮存在脾脏中，血小板的平均寿命为 $8\sim 9$ 天。各种累及骨髓而引起造血功能低下的疾病，都会影响血小板的数量和质量。当血小板计数降到 $50\times 10^9/L$ 时，很容易发生出血，降到 $20\times 10^9/L$ 以下时，可有自发性出血。

血小板输注属于成分输血，用于预防和治疗血小板减少以及血小板功能障碍引起的出血，是临床上常用的治疗方法。但并非任何原因引起的血小板异常都需要输注血小板，因此明确血小板减少的病因，掌握好血小板输注指征，权衡利弊，合理使用血小板，对于血小板输注问题至关重要。

第一节 血小板输注事项

一、血小板输注适应证

血小板输注可分为预防性血小板输注和治疗性血小板输注，约70%的血小板输注属于预防性输注，约30%是为止血而进行的治疗性输注。临床上决定是否输注血小板取决于血小板计数和临床出血症状，一般来说，当血小板计数 $>50\times 10^9/L$ 时，不需输注，当血小板计数为 $10\sim 50\times 10^9/L$ 时，根据临床出血情况决定，可考虑输注，血小板计数 $<5\times 10^9/L$ ，应立即输血小板防止出血。

预防性血小板输注适应证：

血小板计数 $<20\times 10^9/L$ ，虽无出血，但伴有感染、发热等导致血小板消耗或破坏增加的情况，或存在潜在出血部位。

血小板计数 $<5 \times 10^9/L$ ，无论有无出血症状，都必须尽快预防性输注血小板，因为这种情况很容易发生内脏出血，特别是颅内出血，一旦出血，后果很严重。

患者需接受腰椎穿刺、开腹手术、硬膜外麻醉等操作时，需将血小板计数提升至 $50 \times 10^9/L$ ，以确保手术或操作的安全性。

对于特殊部位(如脑部或眼部)的手术，血小板计数要提升至 $100 \times 10^9/L$ 。

其他原因导致的小血小板计数减少并伴有严重出血倾向者。

治疗性血小板输注适应证：

血小板生成障碍引起的小血小板减少：由疾病、放化疗等原因引起的骨髓抑制或骨髓衰竭，血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ ，伴自发性出血。

血小板功能异常：如血小板无力症、尿毒症、巨大血小板综合征、严重肝病等，血小板计数正常但功能异常，并伴有出血。

稀释性血小板减少：因大量输注库存全血或血液制品，会造成血小板稀释性减少，血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ ，并伴有明显出血。

临床上患者病情复杂多样，不同疾病需要结合实际情况决定是否进行血小板输注，其中常见的血液系统疾病及其他情况中血小板输注适应证可参考以下原则。

疾病、化疗或放疗导致的骨髓衰竭：

在这些情况下考虑给予患者预防性血小板输注，推荐输注血小板的临界值为 $20 \times 10^9/L$ ，早期的研究表明，预防性血小板输注在骨髓功能衰竭引起血小板减少的患者中能降低出血发生率。另外，当血小板减少的患者出现活动性出血是血小板输注的明确指征。

急性白血病(非早幼粒细胞白血病):

多项研究证明血小板输注的临界值可从 $20 \times 10^9 / L$ 降低到 $10 \times 10^9 / L$, 无明显发热(体温 $\leq 38 \text{ }^\circ\text{C}$) 或无活动性出血时临界值还能降至 $5 \times 10^9 / L$ 。

急性早幼粒细胞白血病:

一般认为患者出现凝血障碍时需要较高的血小板输注临界值, 无论血小板的计数为多少, 凝血障碍的存在会导致出血的风险增加, 出血患者的血小板计数至少保持在 $20 \times 10^9 / L$ 。

造血干细胞移植:

骨髓移植中黏膜损伤的危险通常比化疗高, 因此出血风险相对更高, 但也有研究指出血小板输注的临界值降至 $10 \times 10^9 / L$ 也是安全的。外周造血干细胞移植后的血小板减少持续时间比骨髓移植短, 因而认为其血小板输注的临界值可与骨髓移植以及急性白血病的临界值相同。

慢性持续性血小板减少症:

对于因再生障碍性贫血或骨髓功能不全导致的慢性血小板减少的患者, 最好避免长期的预防性血小板输注, 因为有产生同种免疫和血小板输注无效的风险。许多患者血小板水平持续低于 $10 \times 10^9 / L$, 甚至低于 $5 \times 10^9 / L$ 时仍未出血。治疗性血小板输注适用于有明显出血的患者, 偶尔要求预防性血小板输注以预防反复出血。在没有相关危险因素如败血症、多种抗生素使用等的情况下, 患者需要血小板输注的临界值为 $10 \times 10^9 / L$ 。如果担心多次输注导致同种免疫产生血小板抗体, 其临界值可降低为 $5 \times 10^9 / L$ 。总之, 对于慢性持续性血小板减少症的患者最好根据出血程度设置输注标准。

外科操作情况下的预防性输注：

对于严重血小板减少症的患者行骨髓穿刺和活组织病理检查可在没有血小板支持的情况下进行，但应给予充分的表面压迫。对腰部穿刺、硬膜外麻醉、胃镜检查 and 活检、留置管插入、支气管活检、肝脏活检、开腹手术等过程，血小板计数应至少达到 $50 \times 10^9/L$ 。对关键部位手术的患者，如脑部或眼部，血小板计数应提高至 $100 \times 10^9/L$ 。另外，不能想当然地认为输了血小板，血小板计数就会升高，必须在手术前再次检查血小板计数以确认达到了上述的临界值。

血小板功能障碍：

血小板功能失调、甚至有严重遗传性血小板功能失调的患者一般无须输注血小板，如格兰茨曼血小板无力症患者可能会出现偶发性出血，或者首次月经时发生严重的出血。获得性血小板功能失调的患者，血小板功能的损伤要轻微得多，因此他们的出血情况较少。

大量输血：

当输入大约相当于 2 倍循环血量的浓缩红细胞时，血小板的计数应维持在 $50 \times 10^9/L$ 左右。对急性出血患者，一致认为血小板计数应不低于 $50 \times 10^9/L$ ；对于复合外伤或中枢神经系统损伤的患者，建议其血小板水平应提高到 $100 \times 10^9/L$ 。

弥散性血管内凝血(DIC)：

血小板输注是 DIC 的治疗措施之一，治疗过程中需定期评估血小板计数及凝血因子水平，对于理想血小板计数没有一致标准，但在大容量失血中应保持血小板计数不低于 $50 \times 10^9/L$ 。

心肺旁路手术：

阿司匹林及其他环氧化酶抑制剂(即非固醇类抗炎药，如布洛芬)可增加心肺旁路(CPB)术后出血的风险，CPB患者不需要预防性输注血小板。当出现微血管出血，如持续的手术创口、静脉穿刺处渗血时，应保证血小板计数不低于 $50 \times 10^9/L$ 。

肝移植手术：

肝功能衰竭患者由于凝血因子减少，纤维蛋白溶解增强及血小板减少症导致止血功能降低，这种情况在肝移植中由于大量输血及供者肝在重灌注时的纤溶亢进而更严重，因此应根据患者出血情况决定是否进行血小板输注。

免疫性血小板减少症：

有致命性出血的患者应预先准备血小板输注，如胃肠道、生殖道和中枢神经系统出血等。结合静脉注射甲泼尼龙、免疫球蛋白的应用，以尽可能减少出血风险，提高血小板数量。

新生儿同种异体免疫性血小板减少症(NAIT)：

出生后临床疑似NAIT的患儿应尽快输注相容血小板，延搁有效治疗将导致严重的出血风险，因此不必等待实验室结果证实诊断。应优先选择HPA-1a、HPA-5b阴性的浓缩血小板输注治疗，这在95%的NAIT病例中有效，若治疗无效，考虑使用母亲来源浓缩血小板，并经 γ 射线辐照。

输血后紫癜(PTP)：

这种情况下血小板输注通常不能提升血小板数目，但在急性期可通过大量输注血小板抑制出血，此时输注血小板的数量可能较血小板类型更为重要。

二、血小板输注禁忌证

在血小板活化增强和消耗增多相关的疾病中，输注血小板可能会加重病情，因此，不应轻易给此类患者输注血小板。但当出现难以控制的活动性出血并威胁生命时，仍需输注血小板。血小板输注的相对禁忌证主要有以下几点：

血栓性血小板减少性紫癜。

肝素诱导的血小板减少症。

仅因凝血障碍性疾病引起的出血、仅因解剖缺陷引起的出血。

直接压迫法、局部处理可控制的出血。

三、血小板的选择

ABO 匹配：

由于血小板膜上有 ABO 抗原，血小板输注要求 ABO 血型同型输注，但当血小板供应短缺、紧急情况下使用 ABO 不同的血小板也是可以接受的。O 型血小板经检测无高滴度抗 A、抗 B 抗体，可用于 A、B 和 AB 型患者，但也有引发溶血的可能。使用 ABO 不合的血小板输注可能会引起血小板输注无效。

RhD 相容：

RhD 阴性患者应当尽可能输注 RhD 阴性血小板。若 RhD 阳性血小板输注给妊娠的 RhD 阴性妇女，推荐使用抗 D 抗体皮下注射。患有血液系统疾病的 RhD 阴性男性或无妊娠可能的女性接受 RhD 阳性血小板，则不必使用抗 D 抗体。

γ 射线辐照：

输血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD)是输血导致死亡的最常见原因，有 TA-GVHD 危险的患者应输注 γ 射线辐照后的血小板。

CMV 血清学阴性血小板：

通过输血传播 CMV 感染，在免疫受损的 CMV 血清学阴性患者中可显著增加发病率和死亡率，使用 CMV 血清学阴性供者成分血是预防输血 CMV 传播的一种标准方法。CMV 血清学阴性妊娠妇女、宫内输血、新生儿输血、异基因造血干细胞移植受者、实体器官移植受者以及 HIV 感染者应使用 CMV 血清学阴性血小板。去除白细胞血液成分输注可在新生儿和急性白血病骨髓移植患者中预防输血传播 CMV 感染。

四、血小板的制备和储存

临床上输注的血小板主要有手工制备的浓缩血小板和血细胞分离机采集的单采血小板。手工分离浓缩血小板主要利用血液成分的比重不同，将其离心分离，由 200 mL 或 400 mL 全血制备，从中分离的血小板含量分别为 $\geq 2.0 \times 10^{10}$ /袋 20~25 mL， $\geq 4.0 \times 10^{10}$ /袋 40~50 mL。此种情况下，一个患者治疗所需的血小板输注量往往需要 8 名以上的献血者才能满足，而不同献血者的血液成分(血小板、红细胞、白细胞和血浆蛋白等)均具有不同的抗原表型，手工制备的浓缩血小板混入的白细胞相对较多，因此会导致异体免疫影响血小板输注的效果。

目前有条件的地区多采用血液成分单采机制备的血小板，机器单采浓缩血小板用细胞分离机单采技术从单个供血者循环液中采

集，每袋内含血小板 $\geq 2.5 \times 10^{11}$ ，红细胞含量 < 0.41 mL。规格：150~250 mL/袋。这种机采一般由计算机控制，密闭式进行，污染的概率降低，白细胞和红细胞减少，纯度得以提高，质量更为可靠。单采血小板产量高、纯度高、白细胞污染率低，输注后可快速提高血小板计数，显著降低血小板输注无效的发生率，因而被广泛采用。

血小板制备过程中所用的离心力、血袋质量、抗凝剂种类、pH值、保存温度以及振动方式等多种因素都可影响血小板的数量和功能。目前一般用高质量、表面光滑、通气性能好的血袋将分离后的血小板保存在 $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，并进行持续温和的振动，使之能更好地进行氧气交换和代谢，保存期为3~5天。目前对血小板保存的条件也有大量的研究，希望通过延长血小板的保存期提高临床输注效果，如 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻的血小板。

五、血小板输注过程

剂量的计算：

血小板输注剂量取决于患者输血前血小板计数和预期要达到的血小板计数。我国规定单采血小板每袋(1个治疗剂量)应 $\geq 2.5 \times 10^{11}$ 个血小板，成人每次输1个治疗剂量(1袋)，而体型较大的患者可能需要适当增加剂量，儿童则根据其体重或体表面积确定血小板输注剂量，输注后根据血小板计数增加情况和临床情况调整。

血小板的核查：

医院血库工作人员在发血前会对血小板做检查，包括血袋是否完好，端口和接缝是否有泄漏，是否有明显的颜色异常和浑浊(提示可能有细菌污染)。

输注装置/过滤器：

为防止纤维蛋白凝块输入患者体内，在输注血小板时应使用孔径为 170 μ 的标准输血器，取来的血小板应在 24 小时内输注，并以患者能耐受的速度快速输注。通过注射器为新生儿或胎儿输血时，应使用网式过滤器。

输血时的监护：

须告知患者输血可能产生的并发症和不良反应。输血时须对患者进行观察，尤其是输注开始后 15 分钟内应严密观察有无细菌污染、发热及变态反应的体征。发生轻微的不良反应时，应减慢输注或停止输注，并给予抗组胺药治疗；发生严重反应时，应停止输注并给予支持治疗，将剩余血送至输血科做进一步分析。在血小板将要输完时，用 0.9% 氯化钠注射液冲洗血袋，使黏附在血袋内壁上的血小板也输至患者体内。

六、血小板输注不良反应

随着血小板输注的广泛开展，血小板输注不良反应的问题日益突出，应引起重视。不良反应主要包括发热反应、过敏反应、溶血反应及细菌污染反应，输血相关急性肺损伤、血小板输注后紫癜和血小板无效输注，这些反应由免疫性或非免疫性的原因引起，识别和诊断血小板输注不良反应对保证血小板输注的安全性和有效性具有重要意义。

非溶血性发热反应(FNHTRs)：

FNHTRs 患者在接受血小板输注后最初的 4 小时内，体温升高 1 $^{\circ}\text{C}$ 或超过 1 $^{\circ}\text{C}$ ，48 小时内体温恢复正常(排除输注细菌污染及

溶血反应的前提下)。患者可表现为单纯发热或寒颤发冷，不会造成严重的长期影响。血小板中的白细胞及患者体内的血小板抗体是引起发热的主要原因。预防措施包括：血小板输注前给予退热药以及输注去白细胞的血小板、HLA 相合的血小板。

过敏反应：

0.9%~21%接受血小板输注的患者可能发生过敏反应，轻者表现为皮肤瘙痒和荨麻疹，严重者表现为支气管狭窄、低血压和休克。原因为患者体内的 IgG、IgE 抗体与血小板制品中的血浆蛋白反应，以及血小板制备和储存过程中产生的细胞因子、趋化因子和组胺可导致过敏反应。

溶血性输血反应：

ABO 不相合血小板输注可能会导致溶血性输血反应。目前虽然已常规输注 ABO 相合血小板，但在紧急情况下 ABO 不相合血小板输注不能完全避免。此种情况下，应尽量减少血小板制品中血浆的含量。

血小板无效输注：

血小板无效输注是指患者在连续 2 次或多次接受足够剂量的血小板输注后，未取得满意效果，血小板计数未明显增加、出血症状未得到控制。考虑血小板无效输注时应筛查血小板抗体，并排除非免疫性因素，如发热、感染等。抗体阳性患者为免疫性血小板无效输注，多发生在有妊娠史女性、既往输血史及移植史患者，应输注 HLA 相合或交叉匹配相合的血小板。

输血相关急性肺损伤(TRAIL)：

一般为患者在输血 6 小时内或输血后 1~2 小时出现呼吸窘迫和低氧，其机制为血小板制品中的白细胞抗体与受体白细胞反应并

激活补体，引起中性粒细胞在肺内黏附聚集导致内皮损伤和毛细血管渗漏造成急性肺损伤。采用去除白细胞的血小板制品可能降低 TRAIL 的发生率。

输注细菌污染的血小板导致的输血反应：

输注被细菌污染的血小板制品可能引发败血症，血小板细菌污染来源可能为供者皮肤或无症状带菌供血者采集的血小板制品，也可能由血袋带入。应进行细菌检测和病原体灭活。

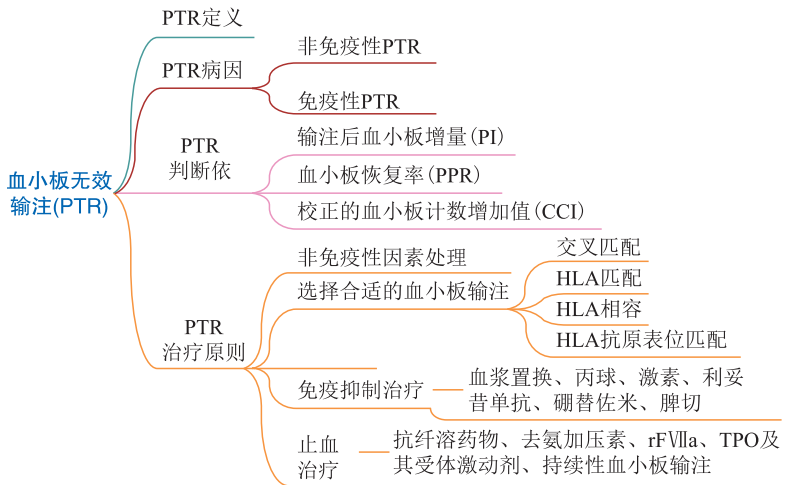
七、血小板输注效果的评估

一般情况下需要综合考虑临床出血程度的改善以及输血后血小板计数的增加以评估输注血小板的效果。预防性血小板输注主要评估输注后血小板计数是否增加，治疗性血小板输注则需侧重观察输注后出血是否减轻或停止，而血小板计数增加与否不作为疗效评价的唯一指标。其中，客观评估血小板输注效果的指标主要包括：输注后血小板增量(PD)、血小板恢复率(PPR)和校正的血小板计数增加值(CCI)，其中， $PPR = PI \times BV \times PD^{-1} (10^{11})$ 。 $CCI = PI \times BSA(m^2) \times PD^{-1} (10^{11})$ 。判断输注血小板是否有效的标准为输注 1 小时后 $PI > 10 \times 10^9/L$ ， $PPR > 30\%$ ， $CCI > 7.5 \times 10^9/L$ ，输注 20 ~ 24 小时 $PPR > 20\%$ ， $CCI > 4.5 \times 10^9/L$ 。

第二节 血小板无效输注

血小板无效输注(PTR)是输血治疗中常遇到的问题，指患者在

连续 2 次或多次接受足够剂量的血小板输注后，未取得满意效果，血小板计数未明显增加、出血症状未得到控制。PTR 总体发生率为 7%~34%，目前随着血液成分去除白细胞和辐照的采用，其发生率较前已有所下降，但仍然面临挑战。PTR 是血液系统疾病患者尤其是有输血依赖的患者的常见并发症，大大延长了住院时间，导致出血风险增加，影响生存，并增加患者的经济负担，应引起重视。



一、血小板无效输注的病因

血小板输注效果不佳的原因有多种，主要分为免疫性因素和非免疫性因素两大类(见表 8)。免疫性因素中 HLA 同种免疫反应最常见，其他免疫性因素包括 HPA(人类血小板抗原)同种免疫反应、ABO 血型不合、血小板自身抗体和药物相关的血小板抗体，多见于妊娠女性、移植和输血的患者。非免疫性因素是 PTR 的主要因素，占总 PTR 的 80%~90%，主要包括败血症、发热、感染、出

血、脾大、弥散性血管内凝血、移植物抗宿主病、多次妊娠、体重增加、血小板储存因素以及药物的使用。

表 8 血小板无效输注的病因

免疫性因素 (<20%)	非免疫性因素 (>80%)
血小板同种异体抗体	感染、发热或败血症
HLA-class I(80%~90%)	出血
HPA(10%~20%)	药物(万古霉素、两性霉素 B、ATG、干扰素)
ABO	脾大
血小板自身抗体	GVHD
药物-血小板糖蛋白复合物的抗体	DIC、微血管性溶血性贫血、VOD
	体重增加
	多次妊娠
	血小板储存因素

二、血小板无效输注的判断依据

血小板输注效果的评估需综合血小板计数的增加和临床出血程度的改善来判断，目前主要有以下 3 种方式来量化评估血小板输注效果。

1. 输注后血小板增量(post-transfusion increment, PI)。
2. 血小板恢复率(percent platelet recovery, PPR)。
3. 血小板校正计数增加值(corrected count increment, CCI)。

其中，PI 计算相对简单，当患者体表面积和具体的血小板输注量未知时，可作为临床实践中粗略的评估依据，输注后 1 小时或者 24 小时 $PI > 10 \times 10^9 / L$ 为输注有效。PPR 计算需要明确输注后血小板增量、血容量和血小板输注量，一般情况下血小板输注后 PPR 约为 67%，1 小时 $PPR > 30\%$ 以及 20~24 小时 $PPR > 20\%$ 考

考虑输注有效。CCI的计算还需要明确患者体表面积,这样可有效减少个体差异的影响,更精确地评估血小板输注效果,输注后1小时 $CCI > 7.5 \times 10^9/L$ 以及 20~24 小时 $CCI > 4.5 \times 10^9/L$ 考虑输注有效。目前常将连续2次输注 ABO 匹配的新鲜血小板后1小时 $CCI < 7.5 \times 10^9/L$ 或 $PPR < 30\%$ 考虑为 PTR,具体诊断公式见表9。

表9 PTR 诊断公式

指标	公式	PTR 评估
PI	输注后血小板计数-输注前血小板计数($\times 10^9/L$)	1小时或24小时 $PI < 10 \times 10^9/L$
PPR	$PI \times BV \times PD^{-1} (10^{11})$	1小时 $PPR < 30\%$ 20~24小时 $PPR < 20\%$
CCI	$PI \times BSA(m^2) \times PD^{-1} (10^{11})$	10分钟~1小时 $CCI < 7.5 \times 10^9/L$ 20~24小时 $CCI < 5 \times 10^9/L$

注: BV 为血容量; BSA 为人体体表面积; PD 为血小板输注数量。1个单位治疗量单采血小板包含的血小板数量按 2.5×10^{11} 计算。

当考虑发生血小板输注无效时,应对非免疫性因素做评估,如果将其排除后,就要怀疑是免疫机制起作用,并做 HLA 抗体检测,具有广泛反应性而且作用强烈的 HLA 抗体几乎总能引起血小板输注无效。国内外实验室主要采用以下4种方法检测 HLA 抗体:①微量补体依赖性细胞毒方法(CDC);②酶联免疫吸附实验(ELISA);③流式细胞术(FCM);④免疫磁珠液相芯片(Luminex)技术。其中,Luminex法具有高敏感性、高特异性、高通量及操作简便、快速和准确等优点,目前被普遍应用于 HSCT 和器官移植领域,是 ASHI 推荐的抗 HLA 抗体检测方法。当 HLA 抗体阴性时,应检测 HPA 抗体,但较罕见(0~2%),并且不是总能引起输注无效。

三、血小板无效输注的治疗

对于 PTR 的患者，需要首先明确 PTR 发生的原因。因为患者病情的复杂性，临床中大多数患者发生 PTR 是多因素作用的结果，若合并非免疫性因素存在，需首先处理基础疾病，停用可疑药物，同时予以对症支持治疗。若考虑免疫性 PTR，输血前应完善血小板抗体筛查，抗体阳性者应完善交叉配型和 HLA 分型，优先选择交叉匹配或 HLA 匹配相合的血小板输注。

交叉匹配：

将患者血清与供者来源血小板交叉反应，阴性者即为交叉匹配相合血小板。交叉匹配的方法主要包括：固相凝集法 (solid-phase red cell adherence, SPRCA)、抗原捕获酶联免疫吸附试验 (modified antigen capture ELISA, MACE) 和流式细胞术 (flow cytometry, FCM)。此方法对供、受者不需要进行 HLA 分型和 HLA 抗体检测，也不需要大量 HLA 分型明确的供者，耗时短，且对所有抗体类型导致的 PTR 均有效。最大的缺点在于每次输注均需要进行交叉匹配，会增加异体免疫风险，影响 HLA 匹配血小板的供应。

HLA 匹配：

对于 HLA 抗体导致的 PTR，应输注 HLA 匹配的血小板，即 HLA-A 和 HLA-B 位点匹配。HLA 匹配程度分为 A、BU、BX、C 4 个等级，匹配程度与输注效果成正比。A 级是指 HLA-A 和 HLA-B 4 个抗原均匹配，此等级匹配对血库要求较高，需要有大量 HLA 分型明确的库存血小板。BU 级表示供者的 HLA-A 和(或)B 抗原为纯合子，因此没有与受体不同的 HLA-A 或 HLA-B 抗原。BX 级指供者 1 个 HLA-A 或 HLA-B 与受体不匹配，但享有公共的抗原表位，属于允许

性错配。C级是指供者拥有1个以上在受者中不表达的抗原，且不存在共同的公共抗原表位。其中A和BU级匹配血小板输注效果最好，但此种匹配也极大地限制了潜在的供者来源，并可能导致输血延迟。C级匹配度较弱，与随机供者来源血小板输注效果相似。由于HLA的多态性，获得HLA完全匹配的血小板较为困难。

HLA 相容：

明确患者的HLA抗体后，根据抗体特异性选择缺乏相应抗原的供者。该方法只需要检测患者HLA抗体，而不需要进行HLA分型及完全匹配，增加了合适供者范围。

HLA 抗原表位匹配：

HLA分子中多态性的特定区域决定了公共和私有HLA表位(epitopes)的特征。目前HLA表位结构已可以明确，是基于HLA分子中连续或不连续区域的氨基酸短序列，因此可以通过机器算法在表位水平判断供、受者之间HLA的相容性，这种表位匹配方法无需大量HLA分型明确的供体。目前采用较多的方法是HLA Matchmaker，通过识别HLA抗体可及区域中由氨基酸三联体(eplet)代表的HLA免疫原性表位来预测HLA相容性，可能是抗体介导的免疫破坏的HLA匹配的未来方向。

上述无论哪种方法，均需要相应数量的供者，且耗时较长，因此当需要紧急的血小板输注时，仍考虑随机供者来源的ABO匹配血小板。另外需要注意的是部分HLA抗体的存在可能是暂时的，可能需要重复检测以获得HLA匹配血小板。

有些患者找不到合适血小板供者，处理措施包括以下：

血浆置换：通过血浆置换可以去除患者血浆中的同种异体血小板抗体。

静脉输注丙种球蛋白(IVIG)：丙种球蛋白可封闭抗体减少血小板的破坏，为白血病患者化疗后或造血干细胞移植后血象的恢复提供时间保证。推荐剂量为 $0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，于输注血小板前静脉应用。

利妥昔单抗：抗 CD20 单克隆抗体，可有效清除体内 B 淋巴细胞，减少抗体的产生。推荐剂量为 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，可联合激素使用。

硼替佐米：蛋白酶体特异性抑制剂，可影响淋巴细胞和树突状细胞的功能和生存，抑制浆细胞产生抗体，降低免疫和炎症反应。推荐剂量为 $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

脾切：脾切除可能减少血小板在脾中的破坏，从而改善 PTR。

严重出血的患者，需要及时合理使用止血药物，改善出血情况。主要包括以下：

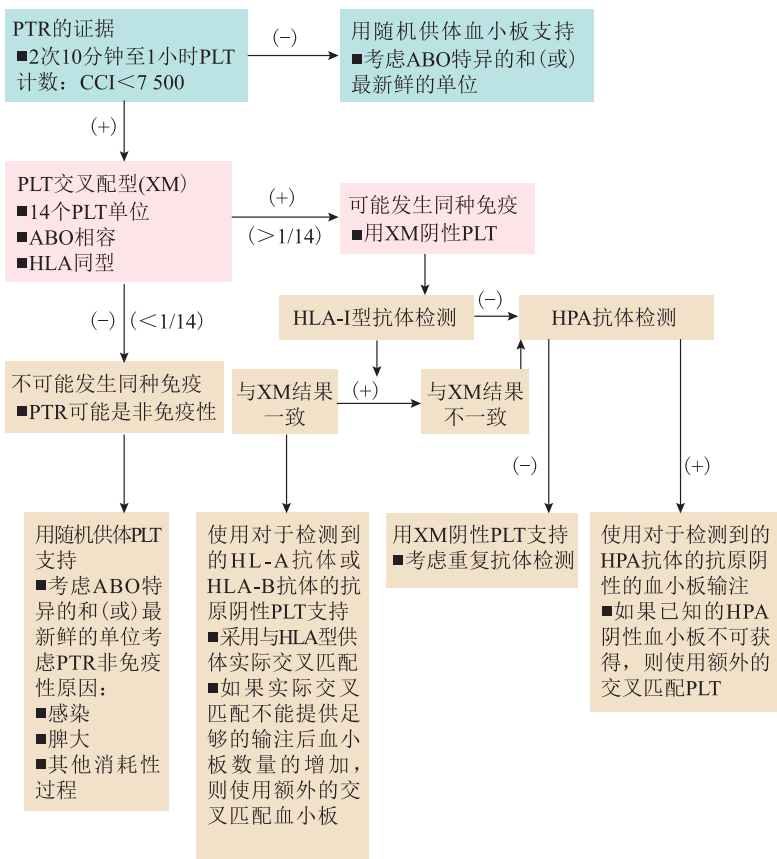
去氨加压素和抗纤溶药物：去氨加压素是半合成的抗利尿激素，可促进内皮细胞释放储存的 vWF 和 FⅧ。常用剂量为 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，每 12 小时 1 次。抗纤溶药物通过保护已形成的纤维蛋白凝块不被溶解而发挥止血作用。常用氨基己酸和氨甲环酸。有泌尿系统出血和休克、肾功能不全时慎用或禁用抗纤溶制品。合理使用该类止血药物，改善出血情况。

重组人凝血因子Ⅶa(rFⅦa)：rFⅦa 可在血管损伤部位与组织因子结合，通过促进凝血酶的生成发挥局部促凝止血作用。推荐剂量为 $60\sim 120 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，间隔 6~12 小时，根据止血效果及血栓风险评估调整剂量。rFⅦa 可促进凝血酶生成，介导血小板快速活化，在血小板减少的条件下也能发挥止血作用，既往有血栓病史的患者应注意评估血栓风险。

血小板生成素及其受体激动剂：重组人血小板生成素(rhT-PO)可促进巨核细胞生成、分化及血小板释放，改善出血情况。也

可尝试 TPO 受体激动剂，如艾曲泊帕和阿伐曲泊帕。

持续性(24 小时)血小板输注：当不能获得 HLA 或 HPA 匹配的血小板且患者处于活动性出血时，连续输注 3 个单位浓缩血小板 (ABO 相容，储存时间 <3 天，约为 9×10^{11} 个血小板)，使用无菌连接装置将每袋血小板分成 2 份，分次输注，每次持续 4 小时，有助于维持血管内皮的完整性，从而改善出血情况。



血小板无效输注诊治流程

第五章

血小板疾病常用药物 及治疗方法

第一节 治疗血小板减少药物及治疗方法

一、免疫抑制药物

1. 糖皮质激素

是使用最为广泛且有效的免疫抑制剂，泼尼松、地塞米松、甲泼尼龙等均属于此类，是成人 ITP 的标准初始疗法。其能抑制巨噬细胞吞噬抗体包被的血小板，减少抗体的产生以及促进骨髓血小板的生成，从而升高患者血小板数目。此外，糖皮质激素还能减轻毛细血管的渗出，从而减少失血。但长期大量应用糖皮质激素也存在广泛且严重的不良反应，包括激素面容、体重增加、毛囊炎、高血糖、高血压、白内障、骨质疏松、机会性感染以及性功能障碍等。因此无论治疗有效与否，糖皮质激素都应在使用一段时间后开始减量。

2. 利妥昔单抗

又称为抗 CD20 单克隆抗体，可清除人体中的 B 淋巴细胞。B 淋巴细胞在 ITP 疾病免疫过程中有很多作用。该药起效较慢，起效时间从 4~6 周到数月均有可能。一旦起效，能够维持血小板数值较长时间。该药使用期间的主要不良反应是过敏，严重者可危及生命，但通过应用糖皮质激素，过敏反应通常都可控制。用药后因其免疫抑制作用，容易导致潜伏性病毒的激活，尤其是乙型肝炎病毒，因此应提前服用抗病毒药物。

3. 环孢素

是一种抑制 T 淋巴细胞功能的免疫抑制药物，有报道小剂量应用对于 ITP 有效，但尚无大规模循证医学的证据。其主要不良反应有：发热、机会感染、牙龈增生、消化性溃疡、胰腺炎、肾功能障碍、肝酶升高、高血压、周围神经炎、惊厥、多毛症、继发性恶性肿瘤的风险等。

4. 环磷酰胺

通过抑制免疫升高血小板，通常用于治疗难治性 ITP，其主要不良反应为：骨髓抑制、出血性膀胱炎、不孕不育、脱发以及继发性恶性肿瘤。

5. 长春碱类

通过抑制脾脏巨噬细胞的吞噬作用减少血小板的破坏，多数患者可有血小板一过性升高，但大多数患者随后仍会下降。不良反应主要为：神经炎、中性粒细胞减少、下颌痛、脱发以及便秘。

6. 硫唑嘌呤

通过免疫抑制升高血小板，需长期应用才能显现效果，通常服

用4个月以上，主要不良反应有：骨髓抑制以及继发性恶性肿瘤和致畸的风险。

7. 达那唑

是一种人工合成的雄激素类似物，推测其通过减少巨噬细胞表面的Fc受体数量从而减少血小板的破坏。需长期服用才能起效，通常需持续服用3~6个月以上。不良反应主要有：体重增加、水肿、皮脂溢出、多毛、继发性停经、嗓音变化、痤疮、肝毒性、头痛、嗜睡、胆固醇谱异常（即高密度脂蛋白胆固醇降低）、肌痛。其中肝功能损害最为常见，所以服药期间需定期复查肝功能，必要时同时服用保肝药物。

二、静脉丙种球蛋白

其通过封闭单核巨细胞系统的Fc受体，减缓抗体包被血小板的清除。此外还具有调节细胞因子、免疫调节作用。对于ITP患者，其可快速升高血小板，但作用短暂。通常用于危及生命的出血，或对糖皮质激素存在禁忌的患者。其不良反应包括头痛、恶心、发热、无菌性脑膜炎、同种免疫性溶血、肝炎、肾功能衰竭、肺功能不全以及血栓形成。但不良反应不常见。

三、升血小板药物

1. 重组人血小板生成素

又称为巨核细胞集落刺激因子，可同时刺激巨核细胞的增殖和分化。该药起效快，约3~5天起效。通常连续使用14天，若血小

板无明显升高，应换用其他治疗方法。

2. 口服 TPO 受体激动剂

是一类小分子化合物，通过促进巨核细胞增殖和分化，增加血小板的生成。ITP 指南将其列为二线治疗药物。目前中国大陆上市的有艾曲泊帕、海曲泊帕、阿伐曲泊帕三种。对于 ITP 患者，艾曲泊帕口服起始剂量 25 mg 每天 1 次，最大剂量为 75 mg 每天 1 次，需空腹服用。海曲泊帕口服起始剂量 2.5 mg 每天 1 次，最大剂量为 7.5 mg 每天 1 次，空腹服用。阿伐曲泊帕口服起始剂量 20 mg 每天 1 次，最大剂量为 60 mg 每天 1 次。对于每种药物，最大剂量连续服用 28 天以上，血小板无明显升高，则可判定为无效，但可换用其他种类，仍可能起效。

3. 罗普司亭

为皮下注射的 TPO 受体激动剂，通常于用药第 5 天血小板开始上升。在临床试验中，最常见的不良反应为头痛、疲劳、关节痛、头晕、失眠、肌痛、肢体痛等。

四、脾切除术

脾是合成抗血小板抗体以及破坏抗体包被的血小板的主要场所。脾切除术是 ITP 治愈率最高的一种治疗方法，约 85% 的持续性或者慢性 ITP 患者脾切治疗后有效，60%~66% 的患者 5 年后仍持续性缓解。脾切除术治疗无效的 ITP 患者不影响使用其他药物治疗方法。但由于 ITP 存在自发缓解的可能，且脾切除术作为一种侵袭性手术，存在感染、出血等风险，因此一般诊断为 ITP 12 个月

后，糖皮质激素治疗无效或疗效不能维持，才考虑此治疗方法。

第二节 降血小板药物及治疗方法

1. 羟基脲

是核苷酸还原酶抑制剂，原发性血小板增多症的一线治疗药物，可有效降低血小板数值。作为一种细胞毒药物，是否增加急性白血病的危险性尚存在争议，但即使存在，危险性也较小。羟基脲治疗的并发症主要为可逆性骨髓抑制、口腔黏膜及小腿溃疡形成。

2. 干扰素

干扰素- α 可有效降低血小板数值，其主要不良反应为发热等流感样症状，通常多发于初始的几次治疗过程中，少数患者可出现精神症状，从而被迫停药。由于不存在致白血病及致畸作用，对于年轻患者及妊娠期患者，通常给予干扰素治疗。目前在中国大陆上市的干扰素有： $\alpha 1b$ (赛若金)，40 μg 皮下注射，隔天1次； $\alpha 2a$ (因特芬)，300万 iu 皮下注射，隔天1次； $\alpha 2b$ (安福隆)，300万 iu 皮下注射，隔天1次。

3. 聚乙二醇干扰素

也被称为长效干扰素，有效成分与干扰素一致，但给药间隔明显延长，一般为皮下注射，1周1次，可以降低患者用药的频率。

4. 阿那格雷

阿那格雷可以选择性作用于巨核细胞系，主要通过影响巨核细

胞的成熟来降低血小板数目；同时可抑制环磷腺苷磷酸二酯酶的活性，从而抑制血小板的聚集，减少血栓的发生。阿那格雷可治疗各类型的骨髓增殖性疾病，有利于诱导血小板凝血功能恢复正常化。不良反应主要包括头痛、低血压、腹泻、体液潴留、心悸、心律失常、咳嗽、恶心及呕吐等，通常反应轻微。

5. 芦可替尼

是目前唯一一种批准的口服 *JAK2* 抑制剂，主要用于原发性骨髓纤维化患者，可有效改善临床症状。其主要不良反应是血小板、血红蛋白及中性粒细胞下降。

6. 血小板单采

是通过血细胞分离机，对患者血液中的血小板分离去除，从而迅速降低血小板数值的治疗方法。通常用于血小板数值 $>1\ 000 \times 10^9/L$ 或者有严重并发症需要紧急降低血小板数值的患者。值得注意的是，血小板单采只是临时性降低血小板，对疾病本身并没有控制作用，需同时对原发病进行治疗。单采过程中由于抗凝剂等的應用，容易出现低钙血症等电解质紊乱及凝血异常，需注意监测。

第三节 抗血小板聚集药物及治疗方法

1. 阿司匹林

是一种非甾体抗炎药，通过抑制循环血小板环氧化酶活性，抑制血栓素的生成，从而阻断血小板的聚集。临床上常用于心血管疾

病的预防。主要不良反应为胃肠道反应，严重者可引起消化道出血。

2. 氯吡格雷

是一种 ADP 受体拮抗剂，可抑制血小板活化扩增，从而抑制聚集。主要用于脑梗死的预防及冠状动脉介入术的抗血小板聚集治疗。胃肠道反应、皮疹、头痛等为常见的不良反应。

3. 双嘧达莫

是一种磷酸二酯酶抑制剂，可使 cAMP 分解减少，抑制血栓素的生成，从而阻断血小板的聚集。此药还具有扩张血管的作用，因此常用于慢性心绞痛或心脏术后。大剂量应用可出现头痛、头晕、胃肠道反应及低血压。

4. 替罗非班

是一种高效可逆性非肽类血小板表面糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂。GP II b/III a 受体在血小板聚集和血栓形成过程中起着重要作用。替罗非班竞争性抑制纤维蛋白原和血小板 GP II b/III a 受体的结合，抑制血小板聚集、延长出血时间、抑制血栓形成。常用于急性冠状动脉综合征和行冠状动脉内介入治疗的患者。



下篇·患者视角中的血小板疾病

第一章

历尽艰辛，柳暗花明

——4例原发性免疫性血小板减少症患者的就医历程

病例 1

【导读】

中年男性，急性起病，以口腔、皮肤出血为主要特征。骨髓涂片可见巨核细胞生成血小板功能障碍，符合免疫性血小板减少症的骨髓象。诊断为免疫性血小板减少症。患者前期应用激素、丙种球蛋白、TPO 治疗，效果良好。后期口服艾曲泊帕维持治疗，逐步调整用药剂量，血小板维持在 $(70\sim 100)\times 10^9/L$ ，随访至 2021 年 5 月，病情稳定。

【病例简介】

患者，男，39 岁，2019 年 9 月 23 日主因“口腔出血 4 天，双下肢瘀斑 3 天”就诊。查血常规示：白细胞 $8.1\times 10^9/L$ ，血小板 $7\times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $7.35\times 10^9/L$ ，红细胞 $4.63\times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 142 g/L。肝肾功能、凝血功能、甲状腺功能正常。狼疮全套：抗 SSA 抗体弱阳性，抗核抗体、抗 SM 抗体、抗核糖体 P 蛋

白抗体、抗核小体抗体、抗双链 DNA 抗体、抗着丝点抗体、抗组蛋白抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 SSB 抗体均阴性。抗心磷脂抗体(IgG)阴性，抗心磷脂抗体(IgA)阴性，抗心磷脂抗体(IgM)阴性。骨髓涂片：骨髓小粒++，有核细胞增生活跃，巨核细胞约见 100 个，生成血小板功能欠佳，粒细胞占 73%，部分粒细胞胞体增大及分叶核核叶增大，有核红细胞占 15%，形态无特殊。血涂片：未见幼稚细胞。骨髓活检：标本少量，组织离散及基质出血明显，粒红巨三系造血细胞少见，未见原始细胞增多及纤维组织增生。既往输尿管结石病史。

诊断：免疫性血小板减少症。

【治疗过程】

➤ 患者于 2019 年 9 月开始应用 TPO、甲泼尼龙 0.8 mg/kg 联合丙种球蛋白 0.4 mg/kg×2 d 治疗，血小板升至 $100 \times 10^9/L$ ，后激素改为口服泼尼松 75 mg/d。

➤ 2019 年 10 月 10 日复查血小板为 $13 \times 10^9/L$ ，应用 TPO(共 10 天)、丙种球蛋白 27.5 g(于 TPO 第 3 天应用 1 次)治疗，同时泼尼松逐步减量并加用艾曲泊帕 50 mg/d。2019 年 10 月 25 日查血小板为 $42 \times 10^9/L$ 。

➤ 2019 年 11 月 7 日复查血小板 $11 \times 10^9/L$ ，艾曲泊帕增加至 75 mg/d，泼尼松已减量至 30 mg，2 周后血小板升至 $117 \times 10^9/L$ 。

➤ 2019 年 12 月至 2020 年 5 月，持续口服艾曲泊帕 75 mg/d，泼尼松 20 mg 逐渐减量，期间血小板维持在 $(40 \sim 100) \times 10^9/L$ 。

➤ 2020 年 5 月 20 日，泼尼松减完停药，持续口服艾曲泊帕 75 mg/d，血小板在 $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ 之间波动。

➤ 2020 年 6 月 10 日复查骨髓穿刺示：巨核细胞减少，产板型

巨核细胞减少。*JAK2* 基因阴性。

➤ 2020年6月13日开始减量艾曲泊帕，75 mg/d 和 50 mg/d 交替服用，共服用34天，血小板维持在 $100 \times 10^9/L$ 。

➤ 2020年7月18日调整艾曲泊帕用药方案，75 mg/d 联合 50 mg/d $\times 2$ d 交替服用，共服用22天，血小板维持在 $(100 \sim 200) \times 10^9/L$ 。

➤ 2020年8月9日调整艾曲泊帕用药剂量，50 mg/d，共服用37天，血小板维持在 $(70 \sim 100) \times 10^9/L$ 。

➤ 2020年9月15日调整艾曲泊帕用药方案，50 mg/d，每周停用1天，已服用7个月，血小板维持在 $(40 \sim 100) \times 10^9/L$ 。

➤ 随访至2021年5月，血小板维持在 $(70 \sim 100) \times 10^9/L$ 。

【患者分享】

我的主治医师是位刚毕业的年轻医师，2次骨髓穿刺取样都有些许稀释，狼疮抗凝物等检查也是在我的要求下医师才开具的，所以一直担心本地医院在检查中是否有其他遗漏。是否有一个基础的排查清单供大家参考？

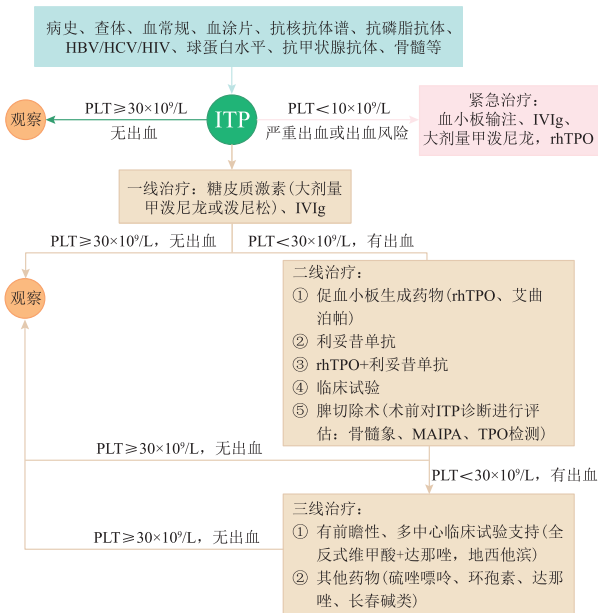
一些老病友说艾曲泊帕减量需要血小板数值到200以上才考虑，但我之前的减量方法是参考艾曲泊帕一卡通的方法，血小板数值基本都是稳定在100左右开始减量的，我目前血小板数值在40~100浮动的情況是否适合继续减量？怎样减量？减量多久后血小板数值能够稳定？

正因为找不到任何原因的血小板减少才叫ITP，所以我个人认为ITP的治疗不仅仅是靠医师，病友自己更需要多多学习，正确认识疾病，不过度治疗，更不能过度不治疗。自己才是最了解自己的，在生活或用药的过程中，有时候只要掌握了一定的知识和规律，一些小的变化和调整自己也能更好、更快地处理。在此基础上，尽量改变一些不好的生活习惯，对疾病多多少少是有帮助的。

地级市的基层医师不易，病友不易，希望各位领导、专家及组织多多重视地级市医院医师的培养，多来地级市做讲座、做科普、做义诊活动。

【专家点评】

ITP 是一个排除性诊断，需要鉴别的包括病毒感染、风湿免疫、抗磷脂抗体综合征、甲状腺功能异常等导致的血小板减少，以及再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、各种恶性血液病导致的血小板减少等，ITP 诊疗指南中有较全面的项目可供参考。艾曲泊帕作为二线用药，通常血小板数值达到正常之后再考虑减量，减量时应先减少用药频率，每次剂量不宜过早调整。减量应根据血小板数值而定，找到能够维持血小板水平相对可接受的最小用量。



ITP 诊疗流程图

病例 2

【导读】

中年男性患者，慢性病程，血常规发现血小板减少，无皮疹，散在皮下瘀斑，检查后确诊为免疫性血小板减少症。前期应用丙种球蛋白冲击治疗，后用达那唑、激素维持治疗，效果一般。参加福田替尼试验，已停药半年，血小板稳定在正常范围。

【病例简介】

患者，男，46岁，2012年12月体检发现血小板减少，血小板 $58 \times 10^9/L$ ，其余并无异常，患者未予治疗。2019年7月17日在中国医学科学院血液病医院就诊，血常规：白细胞 $7.09 \times 10^9/L$ ，嗜中性粒细胞 $5.26 \times 10^9/L$ ，红细胞 $5.43 \times 10^9/L$ ，血红蛋白153 g/L，血小板 $2 \times 10^9/L$ ，网织红细胞比例2.85%。ABO血型A，Rh血型+（阳性）。总胆红素 $29.1 \mu\text{mmol/L}$ ，直接胆红素5.7 U/L，间接胆红素 $23.4 \mu\text{mmol/L}$ ，葡萄糖 $11.96 \mu\text{mmol/L}$ ，乳酸脱氢酶267.7 U/L。骨髓形态：粒系以成熟阶段为主，红系、巨核系少见骨髓象。骨髓活检：HE及PAS染色显示送检骨髓增生比较活跃（60%~70%），粒红比例减小，粒系各阶段细胞可见，以中幼及以下阶段细胞为主，嗜酸粒细胞较易见，红系各阶段细胞可见，以中晚幼红细胞为主，巨核细胞易见，分叶核为主；少量淋巴细胞散在或簇状分布，形态成熟；网状纤维染色（MF-1级）。彩超提示脂肪肝、胆囊壁厚、脾轻度大，双肾未见明显异常。

诊断：免疫性血小板减少症。

【治疗过程】

▶ 患者于2019年7月17日开始静脉注射人免疫球蛋白(PH4)(34.4g连续5天)冲击治疗,血小板升至 $36 \times 10^9/L$,出院后服用达那唑100mg每天3次升血小板治疗,加用中药,泼尼松15mg/d,血小板维持在 $20 \times 10^9/L$ 左右。

▶ 2020年10月19日参加HMPL-523临床试验,剂量为300mg/d,血小板从 $14 \times 10^9/L$ 一直升至正常范围。

▶ 2021年5月10日结束试验至今,血小板一直维持在正常范围。

【患者分享】

相信还是有“药神”，我已经治愈了

年过不惑,此生我有个最感激的人,我通常叫他:周教授。

我出生在河南普通的小乡村,是个老实本分的工人,自己的半辈子都在工地度过,有点辛劳,但生活还算顺遂,一年到头最欣喜的便是拿了工资回家,然后与村里的三五好友喝点小酒,打点牌。我以为我此生都会平淡又简单地度过,直到2016年,春节前夕……

我发现自己平日穿的46码鞋穿不了了,我发现自己的腿和脚变得异常肿胀,哪怕轻轻磕绊一下身上就会留下深刻的血痕,这样的症状日复一日地不见好转,我便知道我的身体再也不如以前一样健康。

“你这个得去更大的医院做一下全面检查啊。”2016年大年初六,县医院的医师拿着报告单对我说道。

听着医师的话,我心里突然“咯噔”一声,然后问道:“医师,我这个病严重吗?”

“我建议你去市里的大医院再检查一下,你的血小板只有 $16 \times 10^9/L$,低于正常值非常多,我这边没办法给你做准确的判断。”

医师回答。

我是和妻子一起拿着报告搭上回家的汽车的，我们两个也都未说话，只是这样安静地坐着。回到家后，妻子紧急通知家里所有人集合，我想我永远忘不了那天的情景：在大厅里，我的儿子、妹妹、妹夫、父亲、母亲整整6个人围坐在一起，全是一副如临大敌严肃的样子。

“去，必须去医院，就明天，我们都陪你去医院，看看得了什么病！”父亲听完妻子的说明后严肃地说道，众人也都七嘴八舌地应和。

所以大年初八，当所有人都还在团圆休息的时候，我们一家人整整齐齐地奔赴进河南郑州的一家三甲医院。我进行了系统的检查，检查结束后，医师皱着眉头将妻子拉到一旁嘀嘀咕咕说了些什么我并未听见，我只知道医师不愿意告诉我，那么我的病必然不是普通的疾病。妻子回来后，我叹了口气，尽量保持轻松的语气对他们说道：“是不是得了癌症噢，要是得了癌症咱们就回家吧，不治了！”

“你说的什么话！”父亲吼道。

“爸爸，你别担心，没那么严重，得了什么病我们都治。”

“哥，反正你安心治，钱什么的你别担心，就算没钱我们给你凑钱。”

“是啊，你乱说什么呢，安心治，我们给你想办法。”

儿子、妹妹、妹夫七嘴八舌地安抚着，最后是妻子掌控住了局面，她告诉我：我并非得的是什么癌症，而是一种叫原发性免疫性血小板减少症(ITP)的疾病。

知道不是癌症的我大大地松了一口气，因为我认为只要不是癌症，就有治好的那一天。可是我发现，我显然低估了疾病对身体的

侵蚀，治疗过程也并非想象的那般美好。在 2016 年到 2019 年整整 3 年期间，我辗转去了许多医院，但是病情一直反反复复，血小板一直处于时高时低，怎么都无法完全治愈，甚至于很长时间，血小板都处于 $(5\sim 8)\times 10^9/L$ 之间。病史之久，即使我心态再为轻松，但心里的巨石却久久无法落下，正当我已经绝望的时候，我在郑州的一位主治医师打电话给我，他说：“我们有一个针对 ITP 的临床试验，你比较符合我们的试验标准，你愿意参加吗？”

“愿意。”我几乎没有任何犹豫地回答道。

我算是一个做事没有后顾之忧的人，自身已有长达 3 年的病史，通过各种医疗手段都没有治好的病。现在有新的途径和手段可以得到治疗，又何妨一试？

自此，我便认识了一生都想要感激的人——周教授与他的团队。我记得我第一次去医院时，是周教授的助理接待的我，他同我一起坐在办公室里，向我介绍着，试验期间所有费用全免，每周一定时去医院复查拿药，还说了许多注意事项，大概聊了 1 个多小时，所以我对周教授团队的第一印象是极好的。后来我才知道周教授的助理就是“白求恩志愿者”，他经常在各种病友群给大家解答问题。在周老师的门诊也经常看到他的身影，穿着橙色的马甲，耐心地回答患者的问题并且帮助整理病历资料。这样就能省出周教授的问诊时间，也有利于周教授更好、更快地了解患者的病情。

2020 年 10 月 19 日，我成功入组了“SYK-523”临床试验，其实我是不懂药的，只是医师怎么说我就怎么吃。用药 1 周后，我与大舅再次返回医院复诊，因为大舅的白细胞有点偏高，我便告诉他：“你跟我一起去见周教授，看能不能找机会问问你的情况，他们团队还可以，能咨询的话咨询一下。”



到医院时，我们径直去了周教授的办公室，周教授在与我结束面诊后，我顺手拉过大舅说：“周教授，方不方便问一下白细胞偏高是怎么回事，这是我大舅，他白细胞有点偏高。”

我仔细注意着教授的反应，发现他好像并没有因为我的冒犯而感到不耐烦，也没有因为大舅没挂号而拒绝诊断，只是轻轻地叫大舅坐下，便仔细攀谈了起来。我识趣地退出办公室，大约 30 分钟后，大舅才走出办公室。

“怎么样？”我问道。

大舅一边竖着大拇指，一边说：“这个教授真不错，一点架子没有，特别有耐心，是个好医师，你要多听他话啊。”

听着大舅的评价，我也更安心了些，因为我相信好的医师会让我的病情慢慢变得更好且稳定。离开医院后时间慢慢流逝着，虽然还没有到下一次复查时间，但我却明显地感觉到自己状态变好了许多，腿部已经消肿并且身体不再轻易留下淤青。

2020 年 11 月 3 日，我回医院复查，检查结果显示我的血小板已经上升为 $33 \times 10^9/L$ ，看到结果的我异常开心，这代表着我的感觉果然没错，我的身体在慢慢变好！也因为这一次的鼓励，我开始更加认真地用药，与周教授的团队保持着更为紧密的联系。

然后慢慢地，我的血小板数值开始不断回升：11 月 24 日，血小板升到了 $68 \times 10^9/L$ ；12 月 7 日，血小板数值 $103 \times 10^9/L$ ；1 月 12 日，血小板数值再次提升至 $142 \times 10^9/L$ ，我的血小板数值已经进入正常范围！2021 年 4 月 6 日，这时我已经用药 5 个多月，我的血小板数值检查结果已经达到 $199 \times 10^9/L$ ；5 月 10 日，血小板数值直接破 $200 \times 10^9/L$ ，已然达到 $208 \times 10^9/L$ ，我的血小板数值完全稳定恢复正常！

时过境迁，现在是 2021 年 10 月 30 日，我已经停药半年，这半年期间，我依然遵照周教授的嘱托坚持到医院复查，我的血小板数值完全稳定在 $(200\sim 300)\times 10^9/L$ 之间，我也早已恢复了正常生活与工作。

这一路的求医问药之路不易，我不知道这个世界上还有多少同我一样的患者，但此时此刻我最想对你们说一句：请相信“相信”的力量吧。相信自己身上会发生奇迹，相信医师，相信药物的研发人员，相信自己的生命还可以在该存续的时候继续存续。也不要畏惧这个世界上的所有可能性，或许，下一个被治愈的人就是你呢？

【专家点评】

脾酪氨酸激酶(Syk)属于非受体型胞内酪氨酸激酶，在造血细胞中广泛表达。Syk 在巨噬细胞的激活和吞噬血小板的功能中起到重要的作用。HMPL 523 通过抑制 Syk 的活化以减少血小板源性自身抗体的产生及巨噬细胞对血小板的吞噬从而减少免疫介导的血小板破坏以提高患者的血小板水平。该患者前期治疗效果一般，入组本试验后取得了可喜的效果。目前的临床试验数据显示该药对于复发性难治性 ITP，总缓解率为 80%，且具有良好的安全性，该药上市后有望从一个全新的机制，为难治性 ITP 患者提供一个安全、有效的治疗选择。

病例 3

【导读】

中年女性患者，慢性病程，主要表现为月经量增多，血常规发现血小板减少，失血过多进而出现贫血，骨髓涂片符合免疫性血小板减少症，前期使用糖皮质激素治疗效果尚可，后血小板反复下降应用丙种球蛋白治疗，效果尚可。参加罗米司亭临床试验、海曲泊帕临床试验、福坦替尼试验效果均尚可，口服艾曲泊帕效果欠佳，目前参加福坦替尼试验中，血小板稳定在正常范围。

【病例简介】

患者，女，45岁，2011年11月17日主因“月经量增多”就诊，查血常规示血小板 $20 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 76 g/L。凝血功能正常。肝肾功能正常。乙肝、丙肝、HIV、梅毒抗体阴性。铁蛋白 6.1 ng/mL(参考范围 13~232 ng/mL)，叶酸 4.87 ng/mL(参考范围 5.21~20 ng/mL)，维生素 B₁₂ 1 516 μmmol/L(参考范围 200~1 100 ng/mL)。抗核抗体皆为阴性、抗心磷脂抗体阴性。血清铁 23 μmmol/L(成年女性 9.0~30.4 μmmol/L)，总铁结合力 123 μmmol/L(成年女性 54~77 μmmol/L)，转铁蛋白饱和度 18.7%(成年女性 20%~55%)，转铁蛋白 6.5 mg/mL(正常值 < 1.5 mg/mL)，转铁蛋白受体 3.5 nmol/L(正常值 < 20 nmol/L)。彩超提示轻度脂肪肝，胆、胰、脾未见明显异常。骨髓涂片：粒系比例、形态大致正常；红系比例增高，以中晚幼红为主，成熟红细胞形态无明显异常；淋巴细胞比例减低；全片巨核细胞 350 个，分类 25 个，其中成熟有血小板形成巨核细胞 1 个、成熟无血小板形

成巨核细胞 24 个，血小板单个少见。血涂片：白细胞、红细胞、血小板形态大致正常，血小板单个少见。

诊断：免疫性血小板减少症。

【治疗过程】

➤ 患者于 2011 年 11 月 18 日开始静脉滴注地塞米松，同时口服泼尼松 60 mg/d，血小板升至 $286 \times 10^9/L$ ，出院后继续口服泼尼松 60 mg/d，1 周减 10 mg，同时中药治疗，半年后停药，血小板维持在 $130 \times 10^9/L$ 左右。

➤ 2013 年 11 月再次出现月经量增多，查血小板 $18 \times 10^9/L$ ，输注丙种球蛋白 20 mg/d \times 3 d，复查血小板 $67 \times 10^9/L$ 。

➤ 2014 年至 2016 年未服药，血小板在 $20 \times 10^9/L$ 左右。

➤ 2016 年 12 月至 2017 年 6 月参加麒麟罗米司亭临床试验，剂量为 6 μ g/d，血小板维持在 $80 \times 10^9/L$ 左右。

➤ 2017 年 9 月至 2018 年 9 月年参加海曲泊帕临床试验，剂量 50 mg/d，血小板维持在 $60 \times 10^9/L$ 左右，停药 1 周后血小板降至 $4 \times 10^9/L$ 。

➤ 2018 年 9 月海曲泊帕试验结束后口服艾曲泊帕 25 mg/d，血小板维持在 $30 \times 10^9/L$ 左右。

➤ 2020 年 5 月至 2021 年 3 月参加齐鲁罗米司亭临床试验，剂量为 10 μ g/d，血小板在 $1 \sim 180 \times 10^9/L$ 之间波动。

➤ 2021 年 3 月参加福坦替尼试验至今，剂量为 300 μ g/d，血小板维持在 $100 \times 10^9/L$ 左右。

【患者分享】

我身处风雨，却也爱花开月明

我一直认为自己是个幸福的女人，现在也依旧如此。

“老婆，过来吃饭啦！”

在家里一直是先生做饭的，我虽然已年过不惑，但先生几十年如一日地宠我，似乎从未变过。我趿拉着拖鞋走进餐厅坐在餐桌前，先生正在盛饭，我静静地等着，突然发现这个男人眼角已经有了皱纹，鬓角也散着几根白发，一副金属眼镜戴了半辈子。

“你在发什么呆呢，吃饭啊！”

“噢噢。”

我愣愣地回应着，有点恍惚，想到眼前这个男人已经陪伴了我整整20年。这20年的时间，我有过很多窘迫和不安，但他好像一直都在，不曾抱怨过。

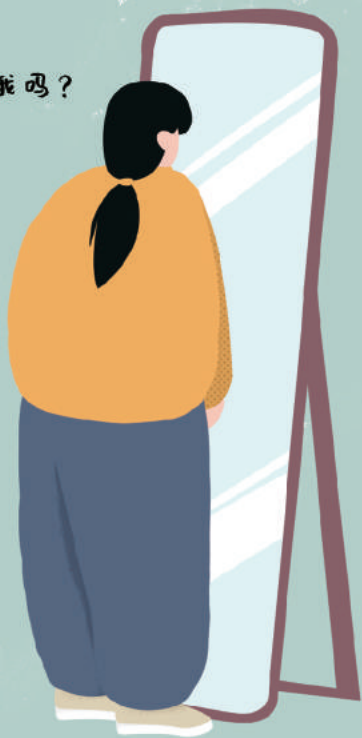
我的前半生不算顺遂，生病长达11年，是先生一直陪着我。我还记得是2011年，我因为连续3个月例假异常，被医院诊断为血小板减少症。确诊时，我的心情并未受到太大影响，直到住院期间，随着激素的大量应用，我看着自己快速发胖，从60千克增长到80千克，我的精神堡垒才正式被攻陷。因为我一直是个爱美的女人，肥胖对我来说是噩梦也是诅咒。

那时的我，会在镜子前端详自己许久，继而失落、崩溃、大哭。我怎么也不敢相信镜子里虎背熊腰、满脸肥肉的女人就是我。我开始回避社交、回避朋友，也开始矫揉造作地问先生：“我变得这么胖这么丑，你还会爱我吗？”

而他总说：“你变成什么样你都是我老婆，等病情稳定了我们就好了。”

其实先生一直是个理性又细心的人，他知道肥胖是激素的作用，也见过我最丑、最窘迫的样子，所以他知道怎么安抚我。

这是我吗？



我变的这么胖这么丑……

你还会爱我吗？



1 2
3 4

你变成什么样你都是我老婆
等病情稳定了我们就好了



我们因为病情选择了丁克，
先生说：没关系，这辈子我陪你到老



同时，我还因为血小板减少，例假一直异常，每次来例假时会大量出血，无法正常活动，我只能待在床上，甚至有一次因为出血过多，我直接在卫生间休克，是先生叫醒了我。除了这些日常的窘迫，我们还因为病情选择了丁克。

我曾经也问过，我说：“老公，我们这辈子没有孩子了，怎么办？”

先生说：“没关系，这辈子我陪你到老就行。”

我知道先生爱我，但有时也会难过，每次病情复发时我都会想：难道我注定要遭受这罪过？这 11 年里我害怕过许多，我害怕走在路上不小心磕撞，导致自己失血过多休克；我害怕因为肥胖而看到朋友或者陌生人异样的眼神；我害怕来例假，一来便在家里动弹不得。我曾焦虑、彷徨、无措，但还好我从未灰心丧气过。我知道这病虽然少见，但并不会马上危及我的生命安全，我基本可以在病情稳定时正常生活。

就这样到了 2017 年，我通过病友的推荐加入了 ITP 病友群，那时我才知道这病并不算少见，这世间还有许多同我一样的人正接受上天的考验。

我看着群里的其他人，有人豁达有人难过，我本来想当个旁观者，但总有人孜孜不倦地奉献着。其中我印象最深刻的是大三哥和阿布，他们是北京白求恩公益基金会志愿者管理中心的志愿者，经常在群里答疑解惑，日复一日、年复一年从未停歇过，而且在全国各地开展患教活动。他们的精神也影响了我。到后来我也试着当了志愿者，因为我也想让别人哪怕感觉到一丁点幸福和快乐。

我还想说，这病既然已经有了，那就带着它吧，学会与它共处是无坚不摧的开始，是生命和希望的延续。我们人生短短几十年，

不只是悲伤和痛苦，还有幸福和快乐，多抬头看看，看看这天明。

【专家点评】

与急性 ITP 不同，慢性 ITP 的主要治疗目标为改善生活质量，而非提升血小板数值到正常。对于激素治疗无效或复发的患者，仍有多种治疗方法可供选择，包括利妥昔单抗、脾切、TPO 受体激动剂，以及各种临床试验。该患者在激素治疗复发后，先后参加了多项临床试验，其中大部分效果不错。临床试验能改善患者病情的同时节省治疗费用。此外，脾切对于难治性及慢性 ITP 患者也是一个有效率较高的治疗方法。ITP 作为一种慢性良性疾病，应像该患者一样，调节好心态。

病例 4

【导读】

青少年女性患者，慢性病程，主要表现为血小板减少。骨髓涂片可见产板型巨核细胞减少，诊断为免疫性血小板减少症。患者应用糖皮质激素治疗，减药方案过程中因为呼吸道感染出现血小板下降，应用丙种球蛋白冲击治疗后血小板可升高，调整减量方案后，糖皮质激素最终减停，多次复查血常规均提示血小板在 $100 \times 10^9/L$ 以上。随访至 2021 年 5 月，未服药治疗，血小板维持正常。

【病例简介】

患者，女，9 岁，2018 年 12 月 8 日主因“发现血小板减少 1 个月余”就诊。查血常规示：白细胞 $10.49 \times 10^9/L$ ，红细胞 $5.94 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 115.3 g/L，血小板 $62 \times 10^9/L$ 。肝肾功能、电解质、心肌酶、免疫补体、尿常规、凝血功能未见明显异常。肺炎支原体弱阳性，EB 病毒壳抗原 IgG 抗体阳性，EB 病毒核抗原 IgG 抗体阳性，支原体滴度 1 : 160。结缔组织全套未见明显异常。骨髓涂片：粒系增生明显活跃，原早幼粒细胞比例稍高，余阶段粒细胞比值大致正常，嗜酸性粒细胞易见，形态未见明显异常；红系增生明显活跃，中晚幼红细胞比值均增高，形态未见明显异常，成熟红细胞体积大小较一致，血红蛋白充盈可；淋巴细胞比值减低及形态大致正常；全片共见巨核细胞 142 个，分类 20 个细胞，其中幼巨 2 个，颗粒巨 17 个，裸核巨 1 个，血小板散在少见。

诊断：免疫性血小板减少症。

【治疗过程】

➤ 患者于2018年11月12日开始应用甲泼尼龙25 mg/d，出院后改为口服泼尼松25 mg/d。

➤ 2018年12月8日复查血小板降至 $21 \times 10^9/L$ ，再次输注甲泼尼龙40 mg/d $\times 4$ d，出院后口服泼尼松30 mg/d，血小板升至 $427 \times 10^9/L$ 。

➤ 2019年1月15日因感冒、发烧，血小板降至 $28 \times 10^9/L$ ，应用甲泼尼龙40 mg/d $\times 2$ d后，血小板升至 $538 \times 10^9/L$ 。后持续口服泼尼松治疗(起始剂量30 mg/d，逐渐减量)，血小板维持在 $100 \times 10^9/L$ 以上。

➤ 2019年4月30日泼尼松减量至17.5 mg/d时，血小板降至 $58 \times 10^9/L$ ，再次加量至20 mg/d，血小板维持在 $100 \times 10^9/L$ 以上。

➤ 2019年7月5日泼尼松减量至12.0 mg，复查血小板为 $41 \times 10^9/L$ ，应用丙种球蛋白1 mg/kg冲击治疗，血小板升至 $100 \times 10^9/L$ 。

➤ 2019年10月1日泼尼松减量至2.5 mg/d时复查血小板 $38 \times 10^9/L$ ，再次加量至10 mg/d，10月30日减量至7.5 mg/d，10月31日减量至5 mg，2周后，血小板计数正常。

➤ 2019年11月28日调整激素方案为，泼尼松5 mg/d $\times 4$ d，第5天停用，循环3周；12月18日调整激素方案为5 mg/d $\times 2$ d，第3天停用，循环3周；2020年1月4日调整激素方案为5 mg/d $\times 1$ d，第2天停用，循环1周；1月12日调整为2.5 mg/d $\times 1$ d，第2天停用，循环1周。期间血小板维持在 $100 \times 10^9/L$ 。

➤ 2020年1月14日因上呼吸道感染，血小板降至 $30 \times 10^9/L$ 。1月16日出现鼻出血，1月17日激素减停，输注丙种球蛋

白4天，共20g，血小板升至 $163 \times 10^9/L$ 。

➤ 2020年1月20日后未再用药，间断出现鼻出血，血小板维持在 $100 \times 10^9/L$ 以上。

➤ 随访至2021年5月8日未用药，血小板稳定在正常范围。

【患者分享】

女儿与母亲的重生

2018年12月，女儿在去郑州的高铁上第一次问我：“妈妈，我是不是要死了，所以去见姥爷最后一面？”

女儿那时6岁，我看着她幼小苍白的脸心中诧异：原来五六岁的孩子已然有了生死的概念，然后我安抚到道：“谁告诉你你会死的呀，我们只是去更好的医院看看你腿上的血点点。”

4年后，女儿拿着她的奖状炫耀地对我说：“妈妈，我在学校画画比赛得到了一等奖，厉害吧！”

“厉害！”我摸摸她的头怜惜地说道。

有时我觉得自己是个不负责任的妈妈，因为就连女儿身体出问题都是她主动告诉我的，她在2018年10月学完舞蹈课捞起裙摆对我说：“妈妈，我腿上有好多红色的血点点。”

直到我把女儿送进医院，看着一根连大人都害怕的钢针刺进她的身体时，我才知道，忙于工作的我竟忽略了女儿这么多，女儿撕心裂肺的哭声一点一滴地击打在我的心里，我一度控制不了哽咽出声。我想最煎熬地还不是亲眼目睹女儿做骨髓穿刺，而是在等待检查报告的那段时间，我脑子里似乎有一个无法停止运转的机器，不停在想：女儿会得什么病？会是白血病吗？会不会有生命危险？之后该怎么办？要一直住院吗？但是没有人可以为我解答，我一边崩溃一边滑坐在医院的走廊上，怎么也听不进一旁闺蜜的安抚，那一

刻让我觉得，生命竟如纸张一般脆弱，似乎轻轻一戳就破了。

万幸，女儿最终被排除恶性病征，仅仅是被确诊为原发性免疫性血小板减少症(ITP)。听到确诊消息那一刻，我感激了上帝，感激了佛祖，感激了命运，感激所有人，感激我的女儿没有患上恐怖的不治之症，感激我还有机会看着她成长，恋爱，结婚，生子……

医生告诉我，ITP 是一个慢性病，不是很严重的大病，只需按时服药，及时复诊和送检住院就可以。听着医生细细道来的话，我慢慢安下心来，开始将以前缺失的注意力重新放在女儿身上，陪护和治疗她的病情，女儿对激素和提高血小板类药物异常敏感，因此每次用药后，女儿的血小板数值都可以明显地回升，但同时，一旦减少激素或停药，女儿的血小板数值又会马上降低到最低值。

这使我变得异常焦虑，我时刻盯着女儿，生怕一不小心又降到鼻子喷血的程度，但我同时也意识到，自己对女儿病情方面的知识有多匮乏，这才导致女儿病情不停反复和无法停止的焦虑感。我开始试着通过各种途径去了解相关知识，去网上收集资料，去参加公益组织举办的患教活动。甚至在女儿住院时脸皮厚地跟在医生后面拿着本子挨着走访血液科患者，而也因为这一次次走访，我的生命观一次次被刷新以及被震撼。

我一直算生活在一个安全顺遂的环境，对于死亡这个话题我从未主动思考过，我一直坚信死亡离我还有几十年或大半辈子的距离。直到我在医院遇见一个6岁的白血病小孩，她与我女儿住在同一层，我第一次见她时，她的头发已经因为化疗而消失殆尽，脸庞清瘦又有病态的苍白，但即使这样也遮不住她眼睛里因为拿到喜爱的零食而散发的光芒。一旁的大人逗她问：“哟，小朋友，今天怎么可以吃糖呀。”

小朋友高兴地说：“因为我今天不用化疗啊！”

这只是一个普通的对话场面，但却异常冲击我的灵魂，原来除了在外界这个被名利和物质裹挟着痛苦的人们，还有在医院仅仅是因为不用化疗就喜笑颜开的生命。我突然顿悟，原来生命不只有被世间规定的长度，也可以在有限的生命里去开拓自己的宽度。

我回到女儿病房，以往的焦虑感一扫而空，我想在陪着她的每一刻我都该去享受，关注着她的病情，学习该学的知识并注意日常护理，而不是只盯着她的血小板数值整日焦虑反而容易惊慌失措，既不利于她的病情，也容易忽略掉比数值更重要的陪伴和对女儿的心理影响。

万幸，现在女儿的血小板值基本稳定了。而我也成为了一个白求恩志愿者，每天在群里解答病友的问题成了我生活中的一部分，而且是不可或缺的一部分。因为帮助别人，快乐自己！人到中年，我似乎也重新活了一次。

【专家点评】

本篇是一个儿童 ITP 患者经过治疗，最终治愈的案例。ITP 是一种良性的出血性疾病。有报道表明有大约 80% 的儿童 ITP 患者最终可以自愈。虽然目前大多数 ITP 的治疗都不能改变 ITP 的自然病程，但在血小板极低的情况下，出血风险很大，首要目的是将血小板升高到较为安全的水平。使用糖皮质激素及丙种球蛋白都是一线提升血小板的方法。但同时应减少相关的不良反应。儿童 ITP 指南建议激素用量原则上不应超过 6 周。ITP 是一种免疫性相关的疾病，例如感冒等会激活机体免疫反应的事件，会增大 ITP 复发的概率，应尽量避免。

妈妈，我是不是要死了，
所以去见姥爷最后一面？

谁告诉你你会死的呀，
我们只是去更好的医院
看看你身上的血点点。



第二章

世界痛吻我，我报之以歌

——1 例战胜系统性红斑狼疮的艰辛历程

【导读】

青年男性患者，急性起病，以发热、血小板减少为主要症状，骨髓涂片提示产板型巨核细胞减少，初期考虑诊断为免疫性血小板减少症、结缔组织病待排除，后期完善免疫全套检查后发现抗核抗体滴度高，并出现典型的面颊及鼻翼蝶形红斑，最终诊断为系统性红斑狼疮。使用免疫抑制剂联合激素治疗效果良好，后逐渐减低药量，病情稳定。

【病例简介】

患者，男，27岁，2014年3月22日以“无明显诱因间断发热10余天”为主因就诊。查血常规：血小板 $28 \times 10^9/L$ ，白细胞 $2.1 \times 10^9/L$ ，红细胞 $4.4 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白129 g/L，红细胞沉降率16 mm/h。骨髓涂片：骨髓增生欠活跃，粒：红=4.78：1；粒系增生良好，各阶段细胞的比例及形态大致正常；红系增生减低，各阶段细胞形态基本正常，成熟红细胞大小较一致，形态尚好；淋巴细胞、单核细胞及浆细胞的比例及形态正常；全片共数幼巨1枚，颗粒巨14枚，产板巨3枚(产血小板量少)，裸核巨2枚，血小板

散在少见；同时可见较多猩红色基质呈网状样分布。CT示：脾脏体积增大。彩超示：双颈部、腋窝、腹股沟见散在淋巴结，部分肿大。左侧腹股沟淋巴结活检示：淋巴结反应性增生。考虑诊断为免疫性血小板减少症、结缔组织病待排除。2016年3月再次因“间断发热”为主因就诊。查抗核抗体滴度1:1000，免疫球蛋白IgG 18.2 mg/L，补体C 30.3 mg/L，补体C 40.08 mg/L。查体可见双侧面颊及鼻翼蝶形红斑。

诊断：系统性红斑狼疮。

【治疗过程】

▶ 患者于2014年3月开始静脉滴注地塞米松治疗(具体剂量、疗程不详)，血小板升至 $100 \times 10^9/L$ 。2周后血小板降至 $13 \times 10^9/L$ ，再次静脉滴注地塞米松后血小板升至 $70 \times 10^9/L$ ，期间无明显出血倾向。

▶ 2014年5月1日出现口腔血泡、血尿，静脉滴注地塞米松后改为口服泼尼松(起始剂量65 mg/d)，达那唑0.2 g/次、3次/d，复方皂矾丸1.8 g/次、3次/d，血小板稳定在 $100 \times 10^9/L$ 。

▶ 后泼尼松逐渐减量，减量至10~20 mg时，血小板维持不佳，再次加量至起始剂量后重新减量，反复加量、减量3~4个周期后查血小板 $5 \times 10^9/L$ 。

▶ 2015年12月再次静脉滴注地塞米松治疗：7.5 mg \times 7d，口服泼尼松40 mg/d逐渐减量，血小板基本正常。因2016年1月出血双侧股骨头坏死，于2016年2月26日停用泼尼松。

▶ 2016年3月出现发热，住院检查后明确诊断为系统性红斑狼疮。2016年4月21日开始口服环孢素(起始剂量0.1 g/次、2次/d，后减量为0.1 g/次、1次/d)，泼尼松40 mg/d，羟氯喹200 mg/次、

2次/d。

➤ 2016年6月24日复查示血红蛋白80 g/L，肌酐升高，出现蛋白尿，合并狼疮性肾炎。继续口服泼尼松45 mg/d，羟氯喹200 mg/次、2次/d。

➤ 2016年7月至2017年10月激素逐渐减量，期间病情基本稳定，血小板维持在正常范围内。

➤ 2018年5月，泼尼松减量至7.5 mg/d，羟氯喹减量至300 mg/d时，病情出现反复，泼尼松加量至20 mg/d，羟氯喹加量400 mg/d，后泼尼松每月减量5 mg，15 mg后每月减量2.5 mg。

➤ 2019年6月，泼尼松减量至10 mg。2020年9月，泼尼松减量至1.25 mg/d。

➤ 随访至2020年12月12日，患者病情稳定，血小板维持在正常范围内。

【患者分享】

世界痛吻我，我报之以歌

晚上6点，我准时打卡下班，公司离家不远，我平日里会选择骑自行车回家，而今天突然来了雅致，想一路慢慢地走回去。我拿出手机点开袁娅维的《为你而来》，这歌我听了无数遍，但依然喜欢，音乐让我走进了另一个世界，有一种无限的抽离感。我看着这座城市里的车来车往，偶尔身边路过悠然的人们，又开始回顾起自己的27年。

我一直认为自己还算一个豁达的人，即使家境贫苦，父亲重病，母亲被拐，初中辍学，但我从未抱怨过生命的不公，老天的不善待。

可是命运并没有停止对我的捉弄，2014年我因为持续高烧不退而被确诊为血小板减少症，从那之后的长达7年，我再也没有停止与药物为伴。我还记得，堂哥带着他仅剩的2000元陪同我去武汉医院，我以为只是病情复发，只需要用药就可以解决问题，却不承想，医师一纸报告将我直接送进了ICU，那时，我20岁。

20岁的我在医院崩溃大哭，我问：“哥，怎么办？我该怎么办啊！”堂哥抱着我不停地安抚道：“没事的，没事的，你不用担心钱的问题，我回去给你凑，这个病我们好好治。”

最终我还是被推进了ICU，在这个随时都可能发病危通知书的房间里，我感到格外地窒息，这里没有人可以进来，只有医师每天拿着药物和注射器出现在我面前。我不知道医师每天给我注射的什么东西，在住进的第3天，我好奇地问：“医师，你这个药，多少钱？”

“1200元。”医师回答。

听完价格后，我挣扎着坐起来，吵闹着说自己不要再注射这个药，并且要求马上转进普通病房。我不知道其他，我只知道，1200元的药，我用不起。

所以，在我的坚持下，医师把我转进了普通病房，这时爷爷带着凑的10000多元来到医院，他说：“孙啊，你别担心，有病咱们就好好治！爷爷给你带钱来了！”我看着眼前这个头发花白，岁月迟暮的老人，几乎哽咽得说不出话。父亲因为重病没有行动能力，母亲至今毫无音讯，爷爷奶奶年事已高，唯独剩下个自己，好不容易可以赚钱，如今要卧病不起，还要靠年迈的爷爷筹钱，我不敢看爷爷佝偻的背影，只能转过身去，假装睡着。

年过二十余载，我一直在吃家境贫穷的苦，不只是住破房子或穿旧衣服的苦，更是裤子破了需要遮遮掩掩，同学邀请吃饭却无法

参与的内心贫瘠的苦，好不容易等到了成年可以赚钱，但命运让我再次体会到了这种苦。2016年，我的病情发展到为系统性红斑狼疮，老天的试炼还没完，我也面临着没钱治病的残酷现实。

我开始觉得自己像个废物，当我万念俱灰，快失去希望的时候，上天却又没有放弃我。

我有一个从小到大的朋友，是个高材生，他知道我的情况后，动用了自己的力量，帮我注册水滴筹开始筹款。我从未想过，此生最大的感动来自最广大的陌生人，来自他们的善意，1元、5元、20元、100元，在朋友日复一日地宣传和坚持下，我最终筹到了2万元，这2万元，又让我继续了自己的人生旅程。


在病情稳定之后，我开始像每一个患者一样，除了关注自己的生活，也开始默默地关注同为系统性红斑狼疮的其他人。同时我加入了北京白求恩基金会志愿者管理中心，成为一名志愿者。开始参与一些义诊活动，我和病友们时常交流沟通，互相分享经验，除了希望和爱，我还慢慢有了陪伴感，原来这世界，并非我一人。

从2014年到2021年，很长也很短，走过许多坎坷，被折磨也被治愈，我熬过来依靠了許多人，永远感激着，我也愿意将这份爱回馈给更多的人。

【专家点评】

1. 免疫性血小板减少症在诊断时，需要尽量地排除其他自身免疫性疾病，部分免疫性血小板减少症后期可能会转变为典型的结缔组织病，如系统性红斑狼疮、干燥综合征等。如诊断时存在自身抗体阳性，结缔组织病待排除，需定期至风湿免疫科随诊，以免延误诊断及治疗。

重症医学科 (ICU)

An illustration of a person with dark, curly hair lying in a hospital bed, looking distressed. They are being held and comforted by another person whose hands are visible on their shoulders. The scene is set against a light green background with a white pillow and blanket.

没事的，你不用担心钱的问题
我去给你凑

我加入了北京白求恩基金会志愿者管理中心
成为一名志愿者



2. 本例患者激素治疗有效，但反复发作，长期口服激素治疗并激素依赖，并因长期激素治疗导致股骨头坏死。在免疫性血小板减少症诊断明确的情况下，应避免长期激素治疗，应排除禁忌证后根据患者的意愿选择二线治疗方案，如促血小板生成药物，或利妥昔单抗、脾切除等。尤其是利妥昔单抗的治疗，对结缔组织病也有一定的治疗作用。

3. 本例患者在诊断为免疫性血小板减少症并治疗后2年，进展为系统性红斑狼疮，后合并贫血、肾功能异常，经激素联合羟氯喹、免疫抑制剂治疗后病情得到有效控制，血小板持续正常。

第三章

我爱的，爱如夏花

——2例干燥综合征患者的诊疗心路历程

病例 1

【导读】

青年女性患者，以四肢散在出血点、瘀斑为主要表现。检查发现血小板减少，首次骨髓穿刺结果未见，经唇腺活检后确诊为干燥综合征、继发性血小板减少，后再次完善骨髓穿刺提示为免疫性血小板减少症。经糖皮质激素联合硫唑嘌呤及对症治疗后，病情好转，目前激素减量至 20 mg/d 联合硫唑嘌呤 100 mg/d 维持治疗，随访至 2021 年 4 月，病情稳定。

【病例简介】

患者，女，28岁，2015年6月无明显诱因出现腋下散在出血点，随后发展到双上肢。后双下肢出现散在瘀斑，颜色逐渐加重，按压时疼痛，最大瘀斑直径在5cm左右。期间合并鼻出血，持续1小时左右。口服中药治疗(具体不详)，期间查血小板未见明显异常。1个月后，再次鼻出血，于医院就诊止血。查血常规提示血小

板 $32 \times 10^9/L$ ，凝血功能未见异常。骨髓涂片及活检结果未见。2015年8月10日复查血常规提示血小板 $5 \times 10^9/L$ 。经唇腺活检后确诊为干燥综合征。2016年1月再次行骨髓穿刺检查，确诊为免疫性血小板减少症。

诊断：干燥综合征，免疫性血小板减少症。

【治疗过程】

➤ 患者于2015年8月10日应用糖皮质激素冲击治疗，10天后血小板升至 $100 \times 10^9/L$ 以上，出院后口服升血小板胶囊治疗。

➤ 1周后复查血小板降至 $10 \times 10^9/L$ ，再次应用激素冲击治疗，行唇腺活检，确诊为干燥综合征，考虑为继发性血小板减少，开始口服环孢素治疗，1个月后血小板升至 $125 \times 10^9/L$ 。出院后口服甲泼尼龙(起始剂量 40 mg/d)治疗，每周减量 8 mg 。

➤ 2个月后复查血小板降至 $13 \times 10^9/L$ ，应用利妥昔单抗 $100 \text{ mg} \times 4$ 次，治疗效果欠佳。

➤ 2016年1月行骨髓穿刺检查后确诊为免疫性血小板减少症，开始口服地塞米松 9 mg/d ，2个月后血小板升至正常范围。

➤ 2016年至2019年期间，地塞米松由 9 mg/d 逐渐减量至 2.25 mg/d ，血小板维持在正常范围内。

➤ 2019年2月至7月，联合中药治疗，地塞米松逐渐减停，期间未见明显异常。

➤ 2019年8月出现牙龈、口腔出血。9月出现双上肢及手指关节疼痛，夜间加重，再次开始地塞米松 0.375 mg/d 治疗，后症状好转。10月22日复查血小板 $47 \times 10^9/L$ ，更换为泼尼松 20 mg/d 。

➤ 2019年9月至12月，持续泼尼松 20 mg/d 联合硫唑嘌呤 100 mg/d 治疗，期间血小板维持在 $(45 \sim 70) \times 10^9/L$ 。

➤ 2020年1月复查血小板 $123 \times 10^9/L$ ，泼尼松减量至 15 mg/d，硫唑嘌呤 100 mg/d，4月复查血小板 $142 \times 10^9/L$ ，泼尼松减量至 10 mg/d。

【患者分享】

我爱的，爱如夏花

眼看又到了九月底，天气日渐转凉，办公室里也不知道什么时候关了冷气，同事三三两两地坐在工位上，并没有很忙的样子。临近下班，我默默地归置好东西，拉了拉衣领，许是久病的缘故，我的身体比其他人弱些。我有时会羡慕身体健康的同事，他们感情热烈，敢爱敢恨，而相比他们，我的心境更像山里的一汪湖水，偶起涟漪，却总归平静。

我记得是2015年的夏天，我刚刚从大学毕业，与其他刚从象牙塔里出来的学子一样，我也梦想着大展手脚，立足于天下。但还没有来得及开始，我便被诊断为血小板减少症，虽然医师告诉我，这不算大病，只是慢性病，但这一病依然打消了我不少激情，我感觉很难过，因为我一直认为，如果大多数人生活在阳光下的话，那么身患疾病的人一定在阴影里。

确诊后我虽然没有崩溃，但每次从医院大包小包提着药坐在公交车上时，我依然觉得痛苦，不只是身患疾病的痛苦，更是因为对父母感到愧疚的痛苦。我们家并不算富裕，妈妈是普通的保洁员，爸爸是在外务工的工人，双亲好不容易将我养大，可当我终于有能力回报时，一纸诊断书又将压力放在了他们身上。

我还记得第一次住院时，是母亲全程陪同的，她不怎么同我唠家常，只是会按时送饭，监督我吃药，或者偶尔给我带些小玩意儿来解闷。每次看到母亲为我忙前忙后，我都会想：母亲会觉得我没

用吗？会失望吗？会觉得我是拖累吗？

问题憋了许久，有次我给母亲递了一个苹果，主动聊起家常，然后问：“妈妈，你会觉得我没用吗？”

母亲看着我顿了顿说道：“你在乱想什么呢？”

我说：“可是你们花了好多钱好不容易供我上完大学，但现在我生病了，你们还得继续养我。”

母亲将削好的苹果放进我的餐盘里，说道：“你是我唯一的女儿，是我和爸爸唯一的依靠，比起钱或者你有用没用，我们更希望你活着，你能健康地活着，我和爸爸就还有希望知道吗？”

母亲的话很平静，但我心里却已惊涛骇浪，我们家总体性子内敛，不善言辞，即使我生病，父母并未表现出激烈的情绪，但母亲今天的一番话我才知道，他们内心的渴望与期盼一点也不少，他们或许也曾迷茫和害怕。

“我帮你接点水。”

母亲说完便起身，她穿着一身棉质的蓝色上衣和黑色裤子，因为常年的保洁工作，背已经驼了，头发也是花白色。我以前从未仔细观察过母亲的样子，只是理所应当地将她作为自己的依靠，但我突然发现，母亲也开始老了。

也不知道是怎样一种思绪，我一边流泪一边不停地往嘴里塞饭，并且在心里暗暗发誓，一定要乖乖配合医师治疗，一定要每天开开心心让家人不担心，一定要慢慢振作起来孝顺父亲母亲！

庆幸的是，我算个自律的人，从2015年到2021年，整整6年时间，我已经将自己的内心修炼得无比强大。小时候，我是留守儿童，而现在，我同父母一起居住，每天都会一起吃饭，虽然我们依然内向而不喜唠家常，但却感到无比安心幸福。

一定要配合医师治疗，
每天开开心心让家人不担心，
慢慢振作起来孝顺父亲母亲！



我再也没有宏伟的心愿，现在的我只想日日相伴父母左右，也不再对痊愈有执念，只希望病情稳定，少些并发症，可以开开心心地陪伴父母亲友度过每一天。生病这几年，我真正地体会到了不离不弃的情感，将本来快溺水的我一把拽起来，就像一束救赎的光。我也相信，还有其他与我相似病情的病友也可以同我一样，依靠这些坚定的力量，克服所有的迷茫和苦难，永远坚信乐观带来的好运气，迎接未来的曙光。

【专家点评】

干燥综合征是结合口部和眼部症状、眼科检查、唇腺活检以及唾液腺检查等综合评估后才能诊断。本病患者主要临床表现为皮肤瘀斑，无眼干、口干等相关症状，无抗 SSA 抗体阳性，仅凭 1 项活检阳性无法确诊。目前的诊断仍然考虑为免疫性血小板减少症。治疗上，由患者治疗反应来看，糖皮质激素使用后，血小板可上升至正常，但疗效不能维持，二线药物利妥昔单抗疗效不佳，可考虑其他二线药物，如 TPO 受体激动剂艾曲泊帕；患者病史已经超过 1 年，也可选择脾切治疗；另外患者在糖皮质激素联合环孢素、硫唑嘌呤后也有较好疗效，甚至在激素减量或者停用后，血小板也能维持较好的水平；也可选择环孢素或者硫唑嘌呤等药物单用，但要注意长期用药所导致的免疫抑制、血象抑制及肝肾功能受损。血小板在 $30 \times 10^9/L$ 以上，出血风险较小，因此患者也应该主动保持良好的心态，对疾病抱合适的期望，避免过度治疗。

病例 2

【导读】

老年女性患者，慢性病程，病史较长，初期未有特征性表现，实验室检查主要为血小板减少，后期出现眼干、口干等典型症状。长期应用糖皮质激素治疗，期间使用过丙种球蛋白联合地塞米松冲击治疗，疗效欠佳，最终口服甲泼尼龙联合艾曲泊帕小剂量维持治疗，血小板水平尚可。随访至 2021 年 6 月，病情稳定。

【病例简介】

患者，女，78 岁，2012 年 10 月主因“发热、腹泻”就诊。查血常规示：血小板 $18 \times 10^9/L$ ，红细胞沉降率 44.0 mm/L。抗核抗体：ANA 弱阳性(1:32)、ASSA 弱阳性(+)、Ro52 阳性(+)。血小板抗体、ANCA、风湿及类风湿未见明显异常。唇腺活检示：腺泡结构清，间质散在淋巴细胞浸润 >50 个/HPF。唾液腺显像示：双侧腮腺摄取功能轻度减退，排泌功能正常；颌下腺摄取功能减退，排泌功能正常。既往于 1998 年 10 月查血常规示血小板 $33 \times 10^9/L$ ，红细胞沉降率、抗核抗体、甲状腺功能、肝肾功能均正常。胃镜提示出血性胃炎。骨髓穿刺示：有核细胞增生活跃，巨核细胞增多。曾诊断为免疫性血小板减少症，长期口服糖皮质激素治疗。

诊断：干燥综合征。

【治疗过程】

> 患者于 2012 年 11 月 6 日口服甲泼尼龙 12 mg/d，羟氯喹 0.2 g/d。

➤ 2019年12月16日查血小板 $7 \times 10^9/L$ ，予以地塞米松5mg联合丙种球蛋白20g冲击治疗。12月21日至12月25日口服甲泼尼龙20mg/d。12月26日复查血小板 $97 \times 10^9/L$ ，后甲泼尼龙逐渐减量。

➤ 2020年1月2日至1月7日口服甲泼尼龙10mg。1月7日查血小板 $3 \times 10^9/L$ ，再次地塞米松 $20 \text{ mg} \times 4 \text{ d}$ 联合丙种球蛋白 $0.4 \text{ g/kg} \times 5 \text{ d}$ 冲击治疗。1月11日查血小板 $9 \times 10^9/L$ 。1月11日至15日给予TPO 15000U qd。1月13日查血小板 $25 \times 10^9/L$ ，后血小板升至正常范围内。2月8日查血小板 $6 \times 10^9/L$ ，继续给予丙种球蛋白冲击治疗，后给予TPO 15000U qd $\times 7 \text{ d}$ 。2月10日查血小板 $24 \times 10^9/L$ ，后血小板升至安全范围内。

➤ 2020年2月8日开始服用艾曲泊帕25mg/d，逐渐减量。9月5日减至每3天25mg。期间偶发尿潜血阳性，服用可乐必妥好转。

➤ 2021年2月14日至20日因进行胃镜检查，艾曲泊帕加量至每2天25mg，后恢复为每3天25mg。

➤ 2021年5月20日至6月30日甲泼尼龙剂量4mg/d联合艾曲泊帕每3天25mg，血小板稳定在 $(73 \sim 78) \times 10^9/L$ 。

【患者分享】

解 脱

我焚着香，控制着震颤的手打开电脑，决定留下这篇文字。

我今年78岁，已经迈入人生的最后阶段，前段时间去医院复诊，医师说我脑白质发生了病变，将来有老年痴呆的危险。其实我已经习惯了医师的坏消息，但还是有一些波动的情绪。因为我的妈妈就是老年痴呆，发起病来谁也不认识，到后期几乎丧失了生活能

力。回到家后，我自嘲地对已经皈依的儿子说：“妈妈以后要老年痴呆了，要麻烦你咯。”

儿子很平静，只说了两个字：“不会。”

受儿子影响，我心已经平静了许多，每日养养花看看书。书其实给了我很大的帮助，让我修持了成熟的心境，虽说病情牵动了隐隐不安的心绪，但我现在认为凡有所相，皆是虚妄，

我一边闻着香，一边计算着为数不多还能活的日子，回想这动荡起伏的一生：中年丧夫，晚年重病，除了内心的绝望和空洞，也算看到了事物之美，感受过爱和幸福。

第一次对生命有深刻感知的是在1998年，我被确诊为血小板减少症，虽然不像癌症那样痛苦，但在当年的医疗条件和经济情况下，我的病还是挖空了自己和两个孩子的积蓄。最后还因为病情不断反复和折磨，我在住院期间得了抑郁症，食欲大减，终日难以入眠。我甚至想过自杀，吃安眠药，跳楼，跳河，上吊，所有自杀的方法想了个遍。但还好，最终熬了过来，因为我害怕两个孩子难过，也害怕街坊邻居戳着他们脊梁骨说不孝，邻居会认为，如果孩子孝顺，妈妈怎么会走上这条路。

为了不让两个孩子担心，我一直没有对任何人讲自己的精神状态不佳，只是偶尔会对女儿流露出异样，我记得有一次我对女儿讲：“妈妈觉得活着好没意思，每天这样在医院躺着，呼吸都不通畅，还花了那么多钱。”女儿搂着我的肩膀，轻轻说道：“妈妈，就是因为咱们花了那么多钱，所以一定会治好的。”

我凭着一股要为儿女活下去的信念，一天天地熬着，熬到了2002年，女儿在杭州买了房。我看着女儿一点点往新家里添置东西，我突然释怀了，因为生活除了绝望，还有两个孩子带来的

希望。

后来，随着家里的经济条件变好，我的病情趋于稳定，我开始学习绘画、书法、胡琴、吉他和英语来丰富自己的晚年生活。在此期间，女儿和儿子也都结了婚，女儿嫁给了上海的一个博士，最后在我的支持下，女儿一家人去了美国定居，我搬到儿子家和儿子同住。

直到2012年，我又开始高烧不断，再次去医院复诊时，我被诊断为干燥综合征，除了生理折磨，我好不容易建立起来的精神状态又再次被摧毁。最后我实在没忍住给女儿打了电话，看着女儿的脸，我的心开始绞痛，对女儿的思念已经到了极致。

或许是母子连心，女儿2个月后从美国赶了回来，她得知我精神状态不佳，固执地带我去精神科检查，我被诊断为重度抑郁加焦虑。我一直认为女儿在外是端庄体面的，可那天在医院里，女儿抱着我大哭，不停地问：“妈妈，你是什么时候开始的？我们听医师的，好好住院，好好吃药好吗？”

我也眼泪婆娑，只说了一个字：“好！”

于是我住进了精神科的病房，女儿从美国回来待业，什么也没做，就在家整整陪了我1年，病情稳定后，我害怕耽误女儿便一直催促着她回去。女儿和我告别后，我又回到了正常的生活，除了每天吃药稳定病情，又去了老年大学继续深造。就这样到了2021年，我再次去医院复检时，这一次的诊断结果是：脑白质病变。

而此时，我已平静了不少，因为随儿子一起修行读书，我再也没有了大起大落的情绪，我每天会看许多书。我知道世间万物，本性为空，互为因缘，相对存在，譬如世界有善恶，没有大善便显示

不出大恶。同样，人生也有乐苦，没有苦，也无法感知乐。我病了近半生，大悲大苦，大乐大福，本就是符合了世间的因缘之道，读书让我心境平和，让我知道大善于人。所以在剩下的日子里，我再无望其他，只想力所能及，以我一身疾病，帮助他人。

【专家点评】

本案例干燥综合征的诊断是明确的。目前除血液系统外，未见其他系统受累的证据，治疗以升血小板为主。纵观患者的整个治疗过程，患者使用糖皮质激素后，血小板可上升至正常，但疗效不能维持，目前小剂量使用糖皮质激素以及艾曲泊帕治疗后，血小板维持在理想水平。小剂量用药一来可减轻药物不良反应，二来可以降低治疗费用，不失为本例患者的理想选择。患者曾出现胃出血，也可尝试停用糖皮质激素，单用艾曲泊帕治疗，以减少胃肠道反应及免疫抑制等药物不良反应。血小板在 $30 \times 10^9/L$ 以上，出血风险较小，因此患者应注意调整心态，对疾病有合理的认识，避免压力过大，对自己及对家人造成不必要的影 响。

妈妈，就是因为为我们花了那么多钱，
所以一定会治好的。

妈妈觉得活着好没意思，
每天这样在医院躺着，
呼吸都不通畅，还花了那么多钱。



我凭着一种要为儿女活下去的信念，一天天熬着，
熬到了2002年，女儿在杭州买了房。



第四章

她活着，我也是

——“双子星”彼此照耀，面对抗磷脂抗体综合征

【导读】

青年女性患者，主要表现为妊娠期间发现血小板低下，骨髓涂片可见巨核系成熟障碍，且多为颗粒型巨核细胞，诊断为免疫性血小板减少症。前期应用糖皮质激素治疗，妊娠后给予激素联合环孢素、甲氨蝶呤，治疗效果尚可，血小板计数稳定在正常范围。

【病例简介】

患者，女，19岁，2013年10月主因“停经35周，黑便1天”就诊。查血常规：血小板 $2 \times 10^9/L$ ，红细胞 $3.5 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白93 g/L，平均红细胞体积79.9 fL，平均血红蛋白含量26.5 pg，平均血红蛋白浓度332 g/L。凝血功能正常。D-二聚体1030 ng/mL（参考范围0~500 ng/mL）。肝肾功能正常。乙肝、丙肝、HIV、梅毒抗体阴性。抗核抗体谱阴性。骨髓涂片：粒系比例正常，见颗粒增多增粗表现，易见多分叶核粒细胞；红系比例增高，以中晚幼红为主，可见三核红、大小核、双核、花瓣样核、核碎裂，偶见核

间桥、类巨幼样等病态改变约占该系的 11.0%，成熟红细胞形态大小轻度不一，中央淡染区扩大，少量畸形红细胞；淋巴细胞比例减低，为成熟淋巴细胞；全片共见巨核细胞 95 个，分类 25 个，其中幼巨核细胞 3 个、颗粒巨核细胞 18 个、产板巨核细胞 1 个、裸核 3 个。血小板单个、散在分布少见。给予升血小板治疗后好转，未治疗。2021 年 4 月份复查抗心磷脂抗体阳性；风湿系列：抗核抗体、抗抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SSA60 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗核糖体抗体、抗增殖细胞核抗原抗体、抗组蛋白抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗核小体抗体、抗着丝点抗体、抗线粒体抗体、抗 β_2 糖蛋白抗体均阴性；ANCA 抗体阴性，C3、C4 补体正常范围内。

诊断：抗磷脂抗体综合征。

【治疗过程】

▶ 患者于 2013 年 5 月 12 日因消化道出血给予丙种球蛋白 0.4 g/kg 5 d、促血小板生成素 15 000 U qd，并给予输注同型血小板、血浆治疗，消化道出血治愈后，血小板降至 $30 \times 10^9/L$ ，给予泼尼松 45 mg qd po，每周减 1 片；血小板持续维持在 $(30 \sim 40) \times 10^9/L$ ，后期未治疗。

▶ 于 2021 年 4 月复查抗心磷脂抗体阳性，综合检查诊断为 APS。给予环孢素 75 mg、硫酸羟氯喹片 0.2 g bid po，甲氨蝶呤 1 周 10 mg po，阿司匹林 100 mg qn po，其间复查血小板 $(300 \sim 400) \times 10^9/L$ 。

▶ 随访患者至 2021 年 9 月，现抗心磷脂抗体均阴性，血小板维持在 $100 \times 10^9/L$ 左右。

我还能……
生下一个健康的宝宝吗？
我一直为此担忧……



直到我遇见了她
就像满天星辰洒在荒野里，
让我难过动荡的心
又重新唤起了对生活的希望。



【患者分享】

她活着，我也是

我认识一个女孩儿，她叫曾娅。

8年过去了，我们依然保持联系，曾娅昨天还同我说她的小孩考了班上第一名，我为她感到高兴，她本该是被善待的女人。我时常在想为什么上天要让我认识素不相识的她，后来我才知道，她是在救赎当时身处绝望的我。

2013年，我与先生去医院做最后一次产检，因为血常规异常，我很不幸地被最终确诊为ITP，一种血液罕见病。那时我已有8个月身孕，便随即被安排进了医院。

住进医院的我每天只会想两件事，一是我从未做过坏事，为什么是我偏偏要得这种病？二是我还有资格生下一个健康的宝宝吗？

在病房的前一星期，我几乎在恐惧与压抑下度过，觉得整个世界灰暗无比，直到有一天，曾娅突然闯进我的病房，她探出半个身子说道：“嘿，听说你也得了ITP？”

我呆愣地看着眼前刚二十点出头的姑娘，惊讶之余她已然坐到了我的床前，然后解释说：“是徐医师告诉我的，他也是我的主治医师，他说隔壁房间有一个和我一样的姑娘，我就想过来看看，没有打扰你吧。”

女孩儿有点不好意思地挠挠头，虽然害羞但眼里好像闪着光，我终于反应过来，然后说道：“是啊，你也是吗？”

“我是啊，但是你别担心，这是个小病，你好好听医师的话，准能治好的。”

曾娅是个自来熟，只是两句搭话的工夫，她便像吐豆子一样将自己所有的遭遇吐露了出来。我这才知道在与我相隔不到10米距

离的隔壁房间，有一个同样怀孕 8 个月，同样得了 ITP 的女孩子，似乎她的命运比我更凄惨一些，她告诉我她还是乙肝携带者，还有胃病、鼻炎，好像有许多疾病都和她过不去……

我安安静静地听她数落着过往与心事，只是偶尔应着，在感动之余还有无限的共情，就像满天星辰洒在荒野里，让我难过动荡的心又重新唤起了对生活的希望。曾娅让我知道这世界并非只有我一人，还有她正经历苦难，渡人也渡己，我好像久旱逢甘霖，从那日起，我几乎天天与她在医院讲话，互相鼓励，互相慰藉。

我们在同一家医院度过确诊初期最艰难的时期，然后挺着 8 个月的孕肚与许多其他同性好友一样开玩笑地约好，如果彼此各自生了男女，就定个娃娃亲，等若干年后告诉已经长大的孩子：当年你娘和阿姨是过命的交情。

1 个月后，我们的孩子前后相差 1 周出生，由于我实在担心孩子的身体健康，出生当天我便让先生给孩子做了全身检查。所幸，检查的医师一遍一遍地告诉我，孩子的身体没有任何问题，这样我才放下一直悬着的心。1 周后，曾娅的孩子也出生了，同样，孩子出生后的第二天也被带去做了全身检查，当然我们的孩子都没有任何问题。

我还记得曾娅颇为解脱的样子，她说：“值了，只要这小混蛋没有问题，我死了都值了。”

时隔 8 年，我与曾娅一起从确诊 ITP 到确诊 APS，一直相互陪伴着，如今我的病情已经稳定，孩子也已经 8 岁，小朋友活泼跳动，懂事得让人心疼，我时常会告诉他：“妈妈有个好朋友，也就是你曾娅阿姨，帮助了妈妈很多……”

从 2013 年至 2021 年，我与曾娅从未断过联系，就像从来没有

检查的医师一遍一遍地告诉我
孩子的身体没有任何问题，
这样我才放下一直悬着的心。



磨灭的希望，我接受着她的善意与恩惠，这几年，我们也各自总结了一些治病的经验：首先，如果有特发性血小板减少，要先去风湿免疫科，就算当时正常，之后的1年或者几年也要去一下风湿免疫科；其次，单纯中药对风湿免疫病作用不大，一定要去看西医；最后，一定要像我的朋友曾娅一样，适当运动，不能劳累，多喝水，保持良好心态。

【专家点评】

对于初诊的免疫性血小板减少症患者，需常规排除继发性血小板减少症的可能，如肿瘤、炎症、自身免疫性疾病、药物性、先天性、肝病血小板减少及其他淋巴系统增殖性疾病或造血系统疾病等。

对于本例初诊的免疫性血小板减少症患者，按分期为新诊断的免疫性血小板减少症，发病时合并消化道出血，出血症状重，按照一线治疗方案，选择丙种球蛋白、血小板输注等治疗是恰当的。

患者经一线治疗后血小板维持在 $(30\sim 40)\times 10^9/L$ ，如无明显出血表现，可继续观察。如出血表现明显，或血小板再次明显下降，可及时治疗。本例患者后期复查血常规时血小板已恢复正常，为自发缓解。

根据2006年修订的札幌APS分类诊断标准，确诊APS至少要满足1项临床诊断标准(血栓形成或病理性妊娠)和1项实验室诊断标准的抗心磷脂抗体阳性反应，实验室的标准为至少发生2次抗心磷脂抗体阳性反应，时间间隔不少于12周。本例患者2021年4月查抗心磷脂抗体阳性，12周后未复查抗体水平，至9月复查抗心磷脂抗体阴性，且病程中并未描述血栓或病理妊娠症状，患者有可能为一过性抗心磷脂抗体阳性，也可能是治疗后抗心磷脂抗体转为阴性。

第五章

心火不灭，这就不是终点

——确诊再生障碍性贫血后，真正打败你的是“放弃希望”

病例 1

【导读】

青年女性患者，慢性病程，主要表现为血小板低下，骨髓涂片可见骨髓增生极度低下，诊断为再生障碍性贫血。前期应用司坦唑醇片，治疗效果尚可，后因并发症停药后应用中药加司坦唑醇片，效果一般，后期应用艾曲泊帕、达那唑后治疗效果良好。血象稳定在安全范围内。

【病例简介】

患者，女，34岁，2009年5月主因“双下肢散在瘀斑1个月余，发热1周”就诊。查血常规：白细胞 $4.97 \times 10^9/L$ ，血小板 $90 \times 10^9/L$ ，红细胞 $3.09 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白113 g/L。凝血功能正常。肝肾功能正常。乙肝、丙肝、HIV、梅毒抗体阴性。风湿系列：抗心磷脂抗体 IgM 阳性，余均阴性。骨髓涂片：增生极度低

下，巨核细胞未见，有核细胞粒系占 24%，以杆状、分叶核粒细胞为主，红系占 5.0%，成熟淋巴细胞 67%。染色体、基因、流式均无异常。

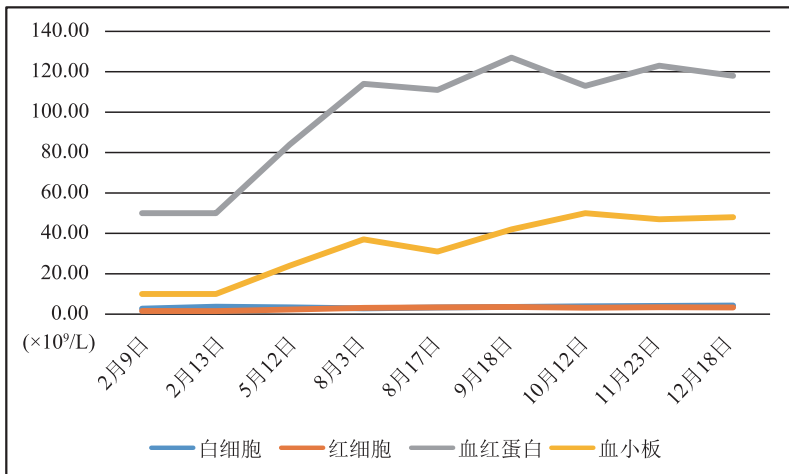
诊断：再生障碍性贫血。

【治疗过程】

➤ 患者于 2009 年 5 月给予叶酸片、复方皂矾丸、升血小板胶囊治疗。2009 年 8 月复查血常规：血小板 $46 \times 10^9/L$ ，后加用中药治疗，效果不佳。

➤ 2010 年 10 月加用司坦唑醇片。复查骨髓穿刺：增生低下，粒红比例正常，粒系增生相对活跃，核右移，可见分叶核细胞分叶过少、颗粒增多；红系增生，以晚幼红为主，可见泪滴状、靶型红细胞；巨核全片未见，血小板散在少见；骨髓小粒中以浆细胞、网状细胞等非造血细胞为主。后长期服用司坦唑醇等药物治疗，效果不佳。

➤ 2015 年 2 月加用环孢素，间断复查血常规。



- ▶ 2016 年环孢素、司坦唑醇联合草药，血象与 2015 年相似。
- ▶ 2017 年至 2020 年因股骨头坏死停用环孢素等西药，继续中药治疗，血小板持续 $(20\sim 40)\times 10^9/L$ 。
- ▶ 2021 年加用艾曲泊帕 75 mg qd po，达那唑 0.1 g tid po，现血小板持续在 $(80\sim 100)\times 10^9/L$ 。

【患者分享】

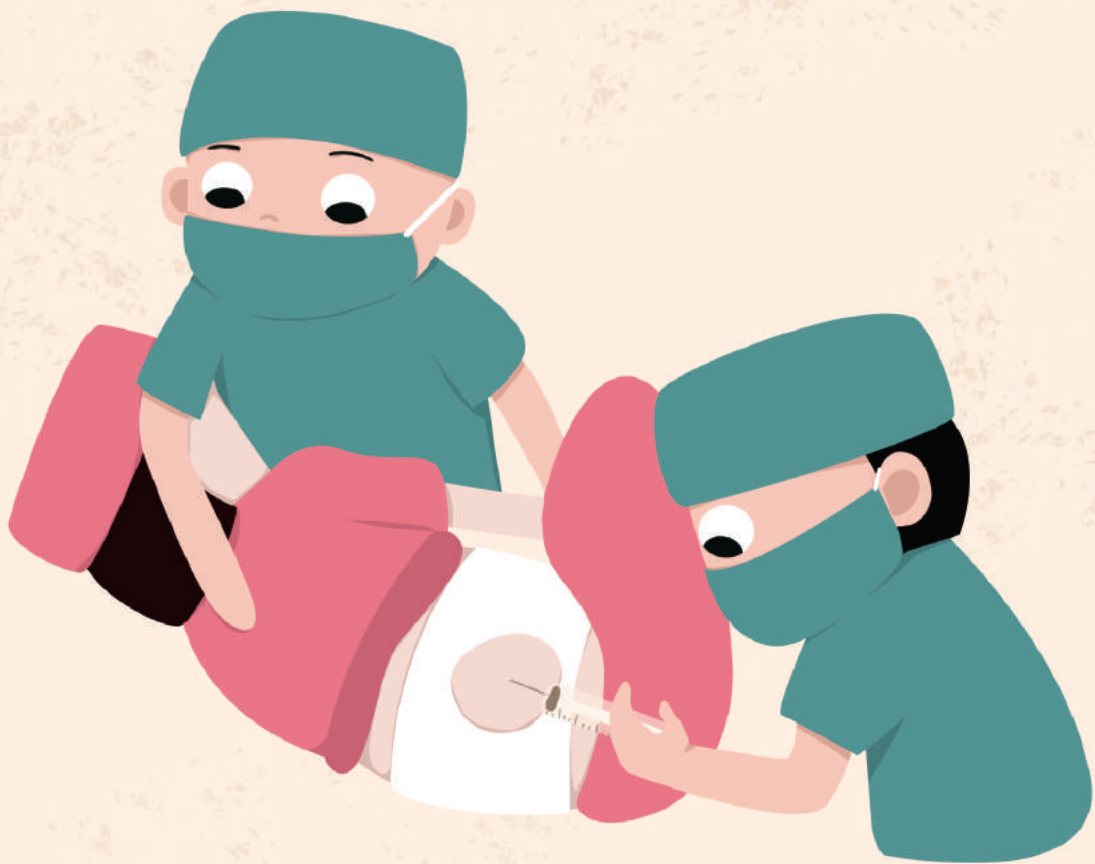
心火不灭，这就不是终点

2009 年 8 月 17 日，终身难忘的一天，无知无畏的我 23 岁，刚刚踏出大学校门，拿着看不懂的血常规报告前去就医，医院的医师在血小板三个字上画了一个圈，后面是数字 46，建议去上级医院确诊。当时并不知道这个值意味着什么，这个圈却牢牢地圈住了我的青春年华。

第一次请假独自去三甲医院看病，第一次发现身上有很多小小的红点点，第一次看专家，第一次做骨髓穿刺，第一次一把一把吃药，第一次在百度搜索血液病，有很多让我恐惧的字眼，开始了解白血病、骨髓增生异常症、再生障碍性贫血、血小板减少症是什么。

第一次住院，第一次做骨髓穿刺，惨叫震撼了大半个血液科病房，现在回想除了疼，更多的是恐惧。第一次取骨髓穿刺报告，医师告诉我，我得了再生障碍性贫血，懵懵地开完药。走出医院大门，想起网上搜索到的关于再生障碍性贫血的描述，上海初秋的风，已经让我觉得寒冷刺骨，我是不是要死了，我才 23 岁，我不想死，我害怕，顾不了路人异样的眼光，我蹲在医院围墙边哭了很久。相信我，你们所感受和所胡思乱想的，我想我都没有错过。

第一次住院，第一次做骨髓穿刺，惨叫震撼了大半个血液科病房，现在回想除了疼，更多的是恐惧。



第一次感受到亲情以外的不离不弃的人，是我当时的男朋友也是我现在的先生，我提出分手，因为我觉得自己是个没有明天的人。是他鼓励我积极治疗，勇敢面对。他就像黑暗中的萤火虫，带着希望的光，照亮我向前的方向。

我是一个生病的人，我不能做太累的工作，我不能有太多的理想，我不能像正常的女孩子那样用化妆品，不能吃海鲜、不能跑、不能跳、不能熬夜、不能生气，太多的不能。放弃了喜欢的却需要加班的工作，开始朝九晚五的行政工作，这是第一次放弃。

因病辗转了无数家医院，请教了无数的专家，求医这条路是孤独的，即使再亲的人都无法给予全部的支持和理解，只能靠自己。病程很长，远远超出了我的预期，但除了坚持，我似乎别无选择。慢慢学会了承受血常规报告带来的沮丧、失望、难过，也是一个很长的过程，不是不在乎了，而是在乎不起，我不能让它一直影响我的情绪，难过一下，收起那张薄薄的报告，生活和工作还得继续。

长期病号的好处是，心理素质过硬，2017年3月确诊双侧股骨头坏死。疼痛期过去后，很快投入到正常的工作生活，一边积极了解相关的疾病知识、治疗方案，并做好最坏的打算。目前我的血象以及身体状况已稳定在一个我很满足的状态，足够我好好生活和工作，在此我很感激我的老板和我的同事的支持。

至今病程已12年整了，我很平凡也很幸运，心中充满感恩。生活还得继续，为了我爱的人和爱我的人，除了勇敢，别无选择。相信我只是这个庞大群体的缩影，有的病友比我经历得更多、更坎坷。但我不再担忧明天，不再畏惧将来，学着与疾病和谐相处，因为活着应该以快乐为目标，健康只是条件。

【专家点评】

患者血常规、多次骨髓涂片符合再生障碍性贫血的表现。非输血依赖的 NSAA，可应用 CsA 和(或)促造血治疗。早期应用雄激素、中药治疗，效果不佳，加用环孢素联合治疗，疗效明显提高，因药物不良反应停药。艾曲泊帕联合达那唑治疗，疗效稳定，此方案治疗过程中注意监测肝功能，建议定期评估治疗疗效及药物不良反应，病情反复时，再评估骨髓活检、细胞遗传学等检查，以排除先天性和获得性骨髓造血衰竭疾病(bone marrow failure, BMF)，调整治疗方案。

病例 2

【导读】

男性儿童患者，慢性病程，主要表现为血小板低下，骨髓涂片可见巨核细胞增多，且多为颗粒型巨核细胞，诊断为免疫性血小板减少症。前期应用大剂量丙种球蛋白冲击治疗效果尚可，后血小板反复下降，再次应用丙种球蛋白治疗效果欠佳，复查骨髓有核细胞增生减低，全片巨核细胞少见个，以颗粒型为主，诊断为再生障碍性贫血。应用环孢素后治疗效果尚可，血小板计数稳定在安全范围。

【病例简介】

患者，男，8岁，2019年2月因“发现血小板减少2年余”就诊。2年余前因牙龈出血查血常规：白细胞 $8.57 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $93 g/L$ ，血小板 $2 \times 10^9/L$ 。凝血功能正常。风湿系列：抗核抗体、抗双链DNA抗体、抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗SSA60抗体、抗SS-B抗体、抗Sc1-70抗体、抗Jo-1抗体、抗核糖体抗体、抗增殖细胞核抗原抗体、抗组蛋白抗体、抗Ro52抗体、抗PM-Sc1抗体、抗核小体抗体、抗着丝点抗体、抗线粒体抗体、抗 β_2 糖蛋白抗体、抗心磷脂抗体均阴性。骨髓涂片(2016年10月18日)：骨髓增生明显活跃，G58%，E19%，G/E 3.05 : 1；全片巨核140个，分类25个。其中成熟有血小板形成巨核细胞1个，成熟无血小板形成巨核细胞23个，裸核1个；血小板少见。骨髓活检(2016年10月18日)：骨髓增生大致正常(80%)，巨核细胞不少，分叶核为主，可见胞体小、分叶少的巨核细胞；淋巴细胞散在

分布；余未见明显异常。小巨核酶标(2016年10月18日)：正常巨核细胞76个，大单元核小巨核细胞14个，单元核小巨核细胞8个，双元核小巨核细胞1个，全片巨核99个。染色体(2016年10月18日)：未见克隆性异常。骨髓涂片：增生活跃，部分晚幼红体积小，胞浆量少不整，核染色质固缩，成熟红细胞大小不等，可见中心淡染区扩大；巨核细胞全片20枚，其中幼巨2枚，颗粒巨18枚；血小板少见。治疗后病情反复，住院后活检：骨髓增生极度低下，红系比例增高，巨核细胞少见；HE及PAS染色示骨髓增生极度低下(10%~20%)，粒红比例减少，粒系各阶段细胞可见，以中幼及以下阶段细胞为主，红系各阶段细胞可见，以中幼红细胞为主，巨核细胞少见；少量淋巴细胞散在分布；网状纤维染色(MF—0级3)；小巨核酶标示全片巨核0个。骨髓穿刺(髂后)：有核细胞增生减低，粒系占27.6%，形态未见明显异常；红系占12.4%，偶见炭核红细胞，成熟红细胞形态大致正常；淋巴细胞比例增高，形态未见明显异常；单核细胞比例、形态大致正常；全片巨核细胞可见约18个，以颗粒型为主；血小板散在少见；未见寄生虫及特殊细胞。外周血涂片：白细胞数无明显增减；淋巴细胞比例增高，形态未见明显异常；成熟红细胞形态同骨髓；计数100个白细胞未见有核红细胞。骨髓涂片(胸骨)：有核细胞增生明显活跃；粒系占37.8%，形态未见明显异常；红系占27.4%，可见部分炭核红细胞，偶见双核红细胞，成熟红细胞形态大致正常；淋巴细胞、单核细胞、浆细胞比例、形态大致正常；全片巨核细胞可见约50个，以颗粒型为主；血小板散在少见；未见寄生虫及特殊细胞。染色体：46，XY。

诊断：再生障碍性贫血。

【治疗过程】

➤ 患者于2017年开始给予丙种球蛋白0.4 g/kg×5 d，使用后血小板升至正常范围内，后血小板反复下降，反复给予足量丙种球蛋白治疗。

➤ 2019年1月血小板下降后使用丙种球蛋白无效，住院完善检查后明确诊断为再生障碍性贫血。

➤ 2019年2月给予环孢素口服溶液0.07 g bid、达那唑胶囊0.20 g qd、左旋咪唑1片 tid qod 治疗。

➤ 出院后随访，至今血象稳定于安全范围内。

【患者分享】

我生病一开始，不知道自己是什么病，我只知道爸爸妈妈不让我出去玩，我会突然嘴里都是血，鼻子不知不觉中就开始流血，胳膊轻轻地碰撞就会有大的淤青。我只记得骨髓穿刺真的很痛苦，打麻药时真的很痛，医师叔叔做骨髓穿刺时我觉得很难受，我会忍不住大哭，再也不想去医院，不知道自己为什么不能和别的小朋友一起玩耍，我也会忍不住和爸爸妈妈生气。

可当我看到爸爸妈妈也偷偷地掉眼泪时，我知道爸爸妈妈也很辛苦，我开始明白爸爸妈妈的苦心，我知道爸爸妈妈为了给我治病花费了多少心思，我开始自己偷偷忍着，开始接受固定时间去医院检查，做骨髓穿刺，开始学会在爸爸妈妈面前装成做骨髓穿刺没什么感觉，开始明白自己为什么和别的小朋友不一样，开始学会不再偷偷出去玩，让爸爸妈妈放心。随后便确诊为免疫性血小板减少症，虽然不知道为什么自己的病会越来越重，但是后续的治疗让我逐渐地好起来，让我能和别的朋友玩耍，让我的爸爸妈妈有了笑容。



生病一开始，
我不知道自己是什么病？
直到有一天我在门外
偷看到妈妈和
爸爸坐在床边
妈妈在抹眼泪
爸爸在安慰着她

1

过去不懂为何爸爸妈妈不让我去和别的小朋友玩
为何自己会突然口鼻流血等
了解到病情真相后
才知道爸爸妈妈的良苦用心
为了治我的病花费了那么都心血
就算是手术再痛苦，我也要治疗
让爸爸妈妈放心



2



诊断后我按照医生的嘱托
按时定点吃药
定期去医院检查

3



后续的治疗让我逐渐好起来了
我能和其他小朋友玩耍了
让我的爸爸妈妈有了笑容

4

希望别的生病的小朋友也要学会坚强，让爸爸妈妈放心。

【专家点评】

儿童 NSAA 需要与 ITP 相鉴别，尤其是以胸骨穿刺检查结果为诊断依据时。患儿以血小板明显减低伴有出血症状起病，髂骨穿刺及活检巨核细胞增生，且应用丙种球蛋白治疗达到完全反应，符合 ITP 诊断。丙种球蛋白治疗无效时，及时复查骨髓穿刺对疾病再评估，此时骨髓穿刺及活检符合典型 AA 表现，对以环孢素为主的联合治疗反应佳，建议疗效达平台期后 6~12 个月 CsA 缓慢减量。疗效稳定后，首先减停雄激素及左旋咪唑。治疗期间注意防治药物不良反应。

再生障碍性贫血属于骨髓造血衰竭综合征的一种，BFM 分为先天性和获得性两大类。获得性 BMF 又分为原发性和继发性两类，造成继发性 BMF 的因素较多，该患儿起病初期表现为免疫介导的巨核细胞损伤，疾病进展为多系血细胞受累。

第六章

原来这就是力量

——在骨髓增生异常综合征面前，亲人的肩膀，撑起患者内心的天

【导读】

青年女性患者，慢性病程，主要表现为全血细胞减少，骨髓三系不同程度发育异常伴原始及单核细胞易见，诊断为骨髓增生异常综合征。前期应用促红细胞生成素、口服司坦唑醇及维生素 B₁₂，后进行异基因造血干细胞移植，现已治愈。

【病例简介】

患者，女，34岁，2019年7月主因“发现全血细胞减少8月余”就诊。8个月前因妊娠期间频发扁桃体炎就诊于当地医院，查血常规示：全血细胞减少，白细胞 $2.5 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $0.69 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 64 g/L，血小板 $59 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺涂片示：骨髓增生明显活跃，粒系占 36%，原始细胞占 4%，嗜酸细胞偶有双色颗粒(约 10%)；红系占 28%，部分幼红有巨样变，可见核出芽，核不规整等畸形及嗜碱点彩幼红细胞($>10\%$)，成熟红细胞大小不等；淋巴细胞占 27.2%；单核细胞占 8%；全片可见巨核细胞 351 个，多数巨核细胞体积偏小，骨髓三系不同程度发育异常伴原

始及单核细胞易见，淋巴细胞形态不规则，不排除 MDS。染色体：48, XX, +8, +9, del(12)(p11.2)/46, XX[22]。FISH：+8 占 2.6%，ETV6 基因丢失占 2.3%，考虑为骨髓增生异常综合征。MDS 二代测序：SH2B3、RBBP6、WHSC1、BCORL1、DNMT3B 突变。余检查均未见明显异常。

诊断：骨髓增生异常综合征。

【治疗过程】

➤ 患者行人工流产手术后，于 2018 年 12 月 4 日至 2019 年 1 月 10 日给予重组人促红细胞生成素注射液 6 000 U 皮下注射，并口服司坦唑醇及维生素 B₁₂，期间间断输血。骨髓活检示：骨髓增生较低下，粒红巨三系细胞增生伴髓系细胞核左移及巨核细胞形态轻度异常。N-ALP 阳性率 100%，N-ALP 阳性指数 290。WT1：WT1 119 018.39，ABL 581 000.34，WT1/ABL 20.49%。诊断为骨髓增生异常综合征(MDS-RAEB-1)(IPSS 评分：1.5 分 中危-2)(WPSS 评分：5 分 极高危)(IPSS-R 评：6 分 高危组)。

➤ 患者于 2019 年 6 月 12 日入院后进行的移植前体格检查合格，HCT-CI 0 分，行父供女单倍体异基因造血干细胞移植。给予 BU-CY+ATG(马利兰联合环磷酰胺、司莫司汀、抗胸腺细胞球蛋白)预处理，2019 年 6 月 17 日回输骨髓血，2019 年 6 月 18 日回输外周血，2 天回输 MNC 合计 6.64×10^8 /kg，CD34⁺ 合计 0.42×10^6 /kg。回输过程顺利，白细胞在第 22 天植活趋势，PLT 未植活。

➤ 移植后：术后第 8 天出现发热一次，体温最高 37.8℃，白细胞低不排除感染，调整抗生素为泰能，体温降至正常。5 天后再次出现发热，体温最高 38.6℃，血常规提示粒缺，考虑感染性发

热，给予调整抗生素改注射用亚胺培南西司他丁钠为注射用替考拉宁联合注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠，同时调整抗真菌药物，改伊曲康唑为伏立康唑静脉应用，后体温逐渐降至正常。术后第19天，患者低热，体温最高达37.7℃，CRP明显升高，考虑感染，给予泰能抗感染治疗后患者症状缓解，CRP下降。予以出无菌仓。

➤ 2019年7月12日，转入普通病房继续治疗。给予吗替麦考酚酯胶囊、环孢素抗排异；注射用亚胺培南西司他丁钠、伏立康唑抗感染；复方甘草酸苷、双环醇片及熊去氧胆酸胶囊保肝降黄；盐酸托烷司琼注射液止吐；阿昔洛韦抗病毒；并间断给予红细胞及血小板输注。C反应蛋白：64.65 mg/L；乳酸脱氢酶：348 U/L，白蛋白：39.9 g/L，直接胆红素：10.1 μmol/L；全血细胞计数：白细胞 3.90×10^9 /L，血红蛋白75 g/L，血小板 21×10^9 /L，间断给予红细胞及血小板输注。2019年7月18日出现腹泻症状，为黄绿色稀糊样便，总量为700~800 mL，给予蒙脱石散、黄连素及去甲万古霉素治疗。7月19日因肠道排异加重，加用甲泼尼龙40 mg q12 h，腹泻进行性加重，禁食。7月23日、7月25日、7月30日、8月6日、8月13日给予舒莱20 mg 5剂。7月28日甲泼尼龙减量为20 mg q12 h。8月7日甲泼尼龙减量为30 mg qd。8月9日巨细胞病变脱氧核糖核酸：1.40E+3 拷贝/mL，停阿昔洛韦改为膦甲酸钠氯化钠3.0 g q12 h抗病毒。8月14日激素减为地塞米松3.5 mg qd。8月19日加用CMV丙种球蛋白5天。8月20日患者出现尿色偏深，尿潜血：+++，红细胞：6518/μL，考虑为出血性膀胱炎，给予水化、碱化、抗感染等治疗，规律减停激素。

➤ 2019年8月20日复查骨髓：骨髓增生Ⅳ~Ⅴ级，原始粒细胞为0。免疫残留阴性。WT-1定量0.19%，PRAME定量

0.04%。FISH：共分析 200 个间期细胞，其中 8 个为单 X 信号，192 个为 XY 信号。8 月 26 日患者发热，体温 39℃，血培养为表皮葡萄球菌，加用注射用亚胺培南西司他丁钠、注射用替考拉宁抗感染。8 月 26 日 CMV 定量 1.48 E+3 拷贝/mL，膦甲酸钠氯化钠注射液改为注射用更昔洛韦 300 mg q12 h，患者体温正常，病毒转阴，病情好转后于 2019 年 9 月 10 日出院。

➤ 出院随访：出院后输过 3 次血小板，共计 3 个单位，有过 1 次皮肤排异和口服排异，对症治疗后均治愈。移植后 11 个月左右(2020 年 6 月左右)，停药。2021 年 6 月 18 日，移植 2 年后，血象正常。

【患者分享】

原来这就是力量

从小到大我听过最多的话就是：“光光，你真幸福。”

我是在市中心长大的孩子，作为家中独女，年少时受尽宠爱，衣食无忧；长大后，我的丈夫与我门当户对，对我爱惜有加。假如我没有生病，没有用父亲的骨髓，没有放弃掉已经成型的孩子，我想我应该是这个世界上最幸福的女人吧。

2018 年，我和先生决定备孕，很幸运的是我们备孕一个月就成功怀上了。怀上宝宝时，先生还特地叫上爸爸妈妈和公公婆婆，两家人一起在酒店定了一个大包间，为家中即将迎来小生命庆贺，而即将作为新手妈妈的我，也每天期盼着这个神奇宝宝的到来。

但似乎世事难遂人愿，在妊娠 4 周后我的扁桃体开始反复发炎，一开始我与先生并未放在心上，去医院诊断也只是说吃点药就没事了，但当吃了几个疗程药都没有显著作用且已经失声时，我被医院确诊为骨质增生异常综合征。

年少时受尽宠爱，衣食无忧



长大后，我的丈夫与我门当户对，
对我爱惜有加



1 2
3 4

直到有一天医师通知我……
放弃已经成型的孩子



父亲像小时候拍拍我的头，
回答道：“别说骨髓，
只要能治好你的病，
这条命给你又如何呢？”



我是在血液科确诊治疗的，因为欠缺医疗知识的我对血液科充满本能的畏惧，在我浅薄的认识里面，血液科的代表性疾病便是闻风丧胆的白血病。虽然我并非严重的急性血液病，或许因为孕妇天生敏感，被确诊后，我的第一反应便想到自己的孩子，这个病是否对我的孩子有影响？

我万万没想到，一语成谶，第二次回医院复检时，医师有些沉重地说：“我建议这个孩子不要留，您这个情况如果坚持生下孩子的话，可能会影响小孩子的基因，并且您自己也有很大的风险。”

我整个人就呆呆地站在那儿，听见医师一遍遍地分析。一瞬间所有悲痛涌上心头，整个人跌倒在丈夫的怀里，有些颤抖地问：“医师，就没有其他的办法吗？”

医师：“是，我这边建议不要留，但最终留不留，您可以和家属再商量一下。”

我忘了我是怎么走出医师办公室的，悲痛的情绪已然灌满全身，先生一边扶着我，一边叫来双方长亲。恍然间，母亲已经紧紧地握着我的手，她说：“光儿，我们把孩子拿掉，你好好治病，就算你坚持把他生下来，万一他不健康，他来到这个世界上也不会幸福的，要是有缘分的话，你下辈子再当他的妈妈好吗？”

母亲的话像压垮我的最后一根稻草，我崩溃地将所有的人赶出病房，我知道自己心里已经做了决定，所以我想和肚子里这个小家伙再相处最后一段时间。可我们明明前不久还专门为小家伙举行了欢迎仪式，他为什么偏偏只能陪我4个月？

最后是我亲手送小家伙走的，父母因为担心我的精神状态将我提早接回家，加上我先生，三个人日日夜夜地陪着我。

我对家人是感激的，他们无私的爱常常给我许多力量，我还记得，当天津的医师通知我一定要进行骨髓移植后，他们争先恐后地

想为我捐骨髓的样子，连医师都在劝：“你们其中有一个匹配就好了，不需要那么多人，不需要浪费检查费。”

到最后啊，是我同父亲一起进了北京的医院，做骨髓匹配进行骨髓移植。到2年后的今天，我问父亲，我说：“爸爸，你要把骨髓给我的时候，你害怕过吗？”

父亲像小时候拍拍我的头，回答道：“别说骨髓，只要能治好你的病，这条命给你又如何呢？”那日阳光正好，34岁的我破天荒地抱着父亲的手臂撒娇说：“才不要你的命呢，我们一家人还有好长好远的未来。”

目前我的身体基本痊愈，我想告诉这世界上身患疾病的所有人，不要害怕身上这病魔，保持良好心态，永远相信家人和爱，相信苦难都是暂时的，美好的生活和风景都在风雨后面。如果难过了就找亲近的人哭一哭吧，然后再坚强地站起来，看看窗外的绿茵和阳光，一切都会变好的。

【专家点评】

MDS 依据预后积分系统分为两组，较低危组包括：IPSS-低危组、中危-1 组，IPSS-R-极低危组、低危组和中危组 (≤ 3.5 分)，WPSS-极低危组、低危组和中危组。较高危组包括：IPSS-中危-2 组、高危组，IPSS-R-中危组 (> 3.5 分)、高危组和极高危组，WPSS-高危组和极高危组。患者确诊：骨髓增生异常综合征 (MDS-RAEB-1) (IPSS 评分：1.5 分 中危-2) (WPSS 评分：5 分 极高危) (IPSS-R 评：6 分 高危组)，评分属于较高危组。较高危组 MDS 治疗目标是延缓疾病进展、延长生存期和治愈。allo-HSCT 是目前唯一能根治 MDS 的方法。患者及时进行单倍体造血干细胞移植，疗效好，病情稳定。

第七章

我不害怕，我为这世界而来

——面对原发性血小板增多症，我选择化身为光

病例 1

【导读】

中年女性患者，慢性病程，以发热为主要表现。骨髓涂片和骨髓活检均符合 MPN-ET，*JAK2* 基因 *V617F* 突变阳性，诊断为原发性血小板增多症。行干扰素治疗血小板进行性下降，停用干扰素治疗后血小板又升高。

【病例简介】

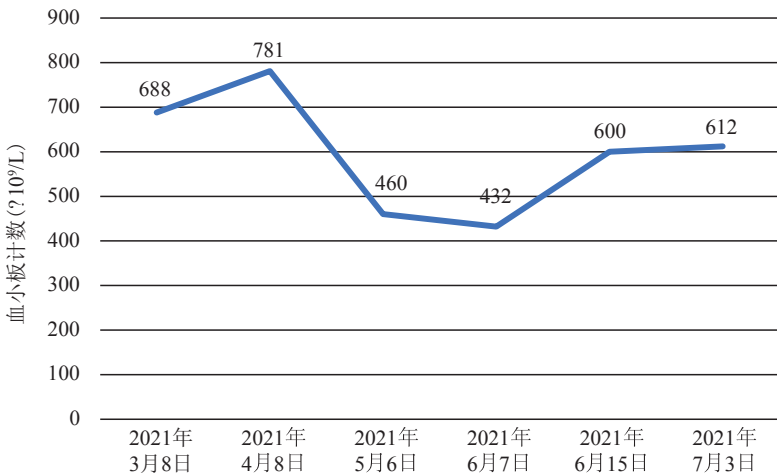
患者，女，35 岁，2021 年 3 月因“血小板增多 7 年余”就诊。查血常规示：白细胞 $7.69 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 146 g/L，血小板计数 $688 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片：骨髓有核细胞增生明显活跃，粒/红比例为 1.74 : 1；全片可见巨核细胞 130~140 个，分类 20 个巨核细胞，产板巨 15 个，裸巨核 2 个，颗粒巨 3 个，大片状血小板多见，符合 MPN-ET。骨髓活检：骨髓造血组织增生活跃，脂肪组织大致正常；原始幼稚前体细胞散在可见，以中晚幼粒及成熟粒细胞增

生为主；红细胞系增生活跃，幼红细胞簇可见，见于骨小梁间区；巨核细胞增生活跃，比值增高，部分可见多形性改变，符合 MPN-ET。基因检测：*JAK2* 基因 *V617F* 突变阳性。

诊断：原发性血小板增多症。

【治疗过程】

- ▶ 从 2008 年始，患者反复发热，抗感染治疗效果不佳。
- ▶ 2014 年时自觉发热，但体温正常，查血小板约 $500 \times 10^9/L$ ，未进一步诊治。
- ▶ 2016 年完善骨髓相关检查，诊断为原发性血小板增多症，口服阿司匹林治疗。
- ▶ 2020 年年末妊娠剖宫产前 1 周停用阿司匹林。2021 年年初产后 1 个月出现手麻、口麻症状，继续口服阿司匹林治疗。
- ▶ 2021 年 3 月复查骨髓相关检查，4 月 8 日行干扰素治疗，6 月 7 日停用干扰素，该患者干扰素治疗过程中血小板数值变化见下图。



【患者分享】

我不害怕，我为这世界而来

2021年9月，上海的天气已经开始微微泛凉，这时的阳光少了夏季的暴戾，多了秋季的暖意。我靠在小镇的椅背上，阳光洒下，身旁的小孩已经睡着了，小狗趴在婴儿车旁，舒服地闭着眼睛，我感受着老公手心带给我的温度和力量，微风轻轻拂过，一切都是最美的样子，我贪婪地享受此刻的宁静，记忆又慢慢涌来。

2016年，我被确诊为原发性血小板增多症，我以为我并不害怕它，因为医师告诉我，把它当成一个慢性病就好，类似于高血压。因为家境良好，医师宽慰，我有时候会忘记我得了这个病，除了每天多吃1片阿司匹林，我的生活并没有受到任何影响，直到我怀了孩子，初为人母的自己在做孕检的时候才又警惕起来：啊，我，是一个病人啊！

或许是为母则虑，我开始慢慢担心，我的孩子会受我影响吗？会遗传吗？我可以亲眼看着宝宝从出生到长大吗？我会突然死掉吗？

越来越多的担忧袭来时，我开始变得焦虑、茫然、无措，我求助血液科的医师，我问：“医师，这个病对我的孩子有影响吗？”很遗憾，医师并没有给我积极的答案，他凝重地摇摇头说：“你还是要警惕一下，可能会得血栓。”

血栓？我听着医师的话，头有点犯晕，因为血栓意味着可能随时死亡，意味着就算救治过来也可能成为残疾。

可是我不想死，我还要看着孩子长大成人，看着他结婚生子，我怎么能死呢？我一遍一遍地告诉自己，一遍一遍地命令自己。

但我依然无法掩饰焦虑的情绪，我查遍网上所有资料，我知道

虽然只是一个简单的病友群，
但我觉得我在短短一个月看尽了人间苦难，
我曾佩服也感动在这个浮躁的社会下，
还有这样无私的爱，带给所有人光和希望。



除了血栓，这个病还会带给我其他隐患，比如令人闻风丧胆的白血病和骨髓纤维化。

我害怕极了，当焦虑无法缓解的时候，我开始刻意在互联网上搜索原发性血小板增多症的案例，想以此得到内心的解脱。何其有幸，我在小红书上认识一个姑娘，她妈妈也是病患，因为同病相怜，我们最终互加了联系方式，她是我的第一个因病认识的朋友。

小姑娘将我拉进一个群里，我才发现，原来这世间同苦共难的人这么多。我本来不是一个喜欢将自己陷进消极环境里的人，所以刚进群的时候，我并未发言，只是静静地看着，看着比我严重很多的病友，看着他们的情绪、他们的故事、他们的天崩地裂、他们的无尽深渊。

虽然只是一个简单的病友群，但我觉得我在短短一个月看尽了人间苦难。但在这苦难下，我还看见了一束光，这束光叫恋雪，叫高航。恋雪和高航是群里的志愿者，在我看来他们是强大的，是散发着光的志愿者。因为后来我得知，恋雪的女儿也得了相同的病，所有她自学了许多相关知识，为了给所有人帮助，加入这个有些丧气的人群里，不厌其烦。我不知道她用了多大的能量去面对群里偶尔的黑暗，我曾佩服也感动在这个浮躁的社会下，还有这样无私的爱，带给所有人光 and 希望。

或许是被感染吧，我也开始参加一些讲座，去一些义诊做志愿者。我终于懂得，为什么人们喜欢把医师叫作白衣天使，因为他们和整个生命对抗，只为让站在他面前的这个患者，病走痛消，多活一点。

其实，除了这些，我还想告诉所有人：病是我们人生的裂缝，是裂缝，就有光照进来。这个世界上还有很多事情等着我们，不要

害怕，要勇敢，你不是一个人，还有我们，还有医师，还有爱和希望，我们一起走下去，未来都可期。

【专家点评】

JAK2V617F 突变是 ET 中最为常见的一种，此外部分患者会存在 *CALR* 或 *MPL* 突变。ET 是一种慢性疾病，不能治愈，但可通过服药将血小板数值控制在可接受的水平。阿司匹林、干扰素、羟基脲是常见的治疗药物。对于血小板数稍高的年轻患者可服用阿司匹林预防血栓形成。对于年龄偏大、血小板数值增高明显或既往有血栓病史的患者，则应控制血小板的数值。对于年轻患者及孕妇，应选用干扰素。目前长效干扰素用于 ET 治疗也证明了确切的效果，使用更为方便。ET 确实有一定概率向骨髓纤维化以及急性白血病转化，但比例甚低，因此定期复查是必要的，不必过度焦虑。平和心态，就像治疗糖尿病、高血压等疾病一样就好。

病例 2

【导读】

患儿，自幼起病，慢性病程，主要表现为血小板升高、肝脾大、反复感染，行骨髓涂片符合血小板增多症骨髓象，*BCR-ABL* 融合基因阴性，*JAK2* 基因 *V617F* 突变阳性，诊断为原发性血小板增多症。行干扰素治疗可降低血小板数值。

【病例简介】

患儿，女，5岁，2019年11月因“血小板升高4年余”就诊。查血常规示：白细胞 $15.14 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 132 g/L，血小板计数 $876 \times 10^9/L$ 。腹部超声：肝实质回声增强，脾重度大(肋下 5.6 cm × 4.4 cm)。骨髓涂片：骨髓增生活跃，粒/红比例为 2.42 : 1；全片可见巨核细胞 711 个，分类 25 个，其中成熟有血小板形成巨核细胞 13 个，成熟无血小板形成巨核细胞 12 个，血小板小堆，大片状分布，多见。血涂片：血小板多见；符合血小板增多症骨髓象。*BCR-ABL* 融合基因检测：P190/P210/P230 均阴性。血液系统疾病基因突变筛查全套检测：*JAK2* 基因 *V617F* 突变阳性。

诊断：原发性血小板增多症。

【治疗过程】

➤ 2015年11月(患儿1岁8个月)因支原体肺炎住院时，查血常规示：血小板计数 $1477 \times 10^9/L$ ，白细胞 $24.7 \times 10^9/L$ 。超声示肝脾大。完善骨髓相关检查考虑感染合并贫血骨髓象，行抗感染治疗血小板下降后出院。

➤ 2015年12月15日复查：血小板 $779 \times 10^9/L$ ，白细胞 $7.6 \times$

$10^9/L$ ，口服羟基脲 1 片 qd 联合阿司匹林 1 片 qd 治疗。

➤ 2015 年 12 月 29 日复查：血小板 $385 \times 10^9/L$ ，白细胞 $10 \times 10^9/L$ ，调整为羟基脲半片 qd 联合阿司匹林 1 片 qd 治疗。

➤ 2016 年 2 月 2 日复查：血小板 $268 \times 10^9/L$ ，白细胞 $9.5 \times 10^9/L$ ，停用羟基脲治疗。

➤ 2016 年 6 月 21 日复查：血小板 $1\ 142 \times 10^9/L$ ，白细胞 $34.8 \times 10^9/L$ ；复查骨髓穿刺提示继发性感染、贫血骨髓象，抗感染治疗 1 个月余。2016 年 8 月 5 日复查：血小板 $387 \times 10^9/L$ ，白细胞 $10.3 \times 10^9/L$ 。

➤ 2016 年 8 月 31 日，查过敏原为过敏体质：902 组胺+++，粉尘螨++，小虾++，花生++，鸡蛋++；复查血小板 $786 \times 10^9/L$ ，白细胞 $16.15 \times 10^9/L$ 。

➤ 2016 年至 2018 年多次复查腹部超声，肝脾大小无明显变化。2019 年 10 月复查腹部超声示重度脾大。

➤ 2019 年 11 月 5 日完善骨髓相关检查，诊断为原发性血小板增多症，行干扰素和中药治疗。2021 年 5 月 4 日复查：血小板 $628 \times 10^9/L$ ，白细胞 $13.4 \times 10^9/L$ 。

➤ 2021 年 6 月 20 日复查：血小板 $484 \times 10^9/L$ ，白细胞 $10.64 \times 10^9/L$ 。

【患者分享】

走遍全国终确诊，病友互助诞希望

2019 年 10 月，我带着女儿辗转来到天津，北京的医师告诉我，天津有全国最专业的血液科医师。

“你孩子这情况很复杂，是原发性血小板增多症。”医师皱紧了眉头对我说。

我一直认为自己是坚强的女人，从女儿1岁8个月患病到现在5岁，将近4年时间，带着她跑遍了江西、上海、北京、廊坊、广州各大医院，看了中医、西医不止50家三甲医院的门诊。从最初的感冒、发烧、过敏、支气管炎，又看遍了呼吸科、耳鼻喉科、肝脏科、血液科，拜访了各大名医教授，但我依然得不到一个准确的答案。

我的孩子，到底得了什么病！

2015年10月28日，我和女儿从超市回到家里，吃完晚餐后我像往常一样抱着女儿睡觉，没有任何异常，只是感觉到她身上有点热，但我那时并没有放在心上，只是认为小孩子天生温度高，但是到半夜的时候，女儿除了热，还开始不停地咳嗽，甚至有呕吐的症状，我就知道，糟了，女儿可能是生病了。于是第二天天还蒙蒙亮，我马上送女儿去了县城医院检查，医师看了体检报告说：“就是有点支气管炎，不用担心。”听了医师的话，我慢慢地放下绷紧的神经，拿着医师开的抗生素带女儿回家。

可是当我回家把药给女儿吃了几个疗程后，女儿还是没有明显的好转，反复地咳嗽、发烧，最后还得了痢疾。我眼看着女儿从一个可爱黏人的宝贝，变得连站起来都很困难的样子，作为一个母亲，我的心在滴血。

我立即给老公打电话说明情况，决定独自带着女儿去南昌的医院治疗，挺着快8个月孕肚的我，第一次感觉到生而为人，如此辛苦。

到医院之后，女儿被推进处置室做骨髓穿刺治疗，当护士紧紧合上门的那一刻，我再也忍不住蹲在墙边大哭起来。骨髓穿刺检查啊，一个成年人都难忍的痛，而我的女儿才2岁，她得痛死吧！

“啊——”

处置室里面突然传出女儿的哭叫声，我知道一定是因为女儿很痛很痛，但我除了蹲在外面同她一起哭，什么都做不了。

终于过去了异常煎熬的 20 分钟，门一打开我马上冲进了处置室，女儿哭着紧紧地抱住我的脖子一直喊道：“妈妈我痛，妈妈我好痛啊！”我一遍一遍地拍着女儿后背安抚：“妈妈在这里，乖乖不痛，妈妈抱你回房间。”

在那一刻，我认为自己是这个世界上最糟糕的妈妈，我在想为什么老天不可以让我代替女儿受这份痛啊！我一边平复心情，一边走回病房，慢慢将女儿哄睡着，她真的像极了一个脆弱的玻璃娃娃，似乎一碰就要碎了。

可经历了不同医院的 4 次骨髓穿刺检查后，女儿也没有诊断出到底得了什么病。我们一路地折腾，几乎日夜失眠，老公的鬓发也盖住了耳朵，胡子拉碴显得尤其憔悴，给女儿医治前前后后花的 10 多万元，全靠他白天给别人当苦力挣来。

慢慢就到了 2019 年，4 年期间，女儿断断续续高烧、呕吐、痢疾从未停过。我辗转各地，换不同的医院给女儿治疗却一直没有确诊女儿到底得了什么病。当我精神几近崩溃的时候，2019 年 11 月 5 日，天津的医院给我们打电话说检查结果已经出来，可以基本确诊，我女儿是得了一种血液罕见病：原发性血小板增多症。

回到家后，我几乎哭着给老公讲了最后的诊断结果，我想我们家这辈子从未做过坏事，与人为善，老天为什么要惩罚一个孩子。而这个陪着我东奔西跑的男人，赚钱养家的顶天男子汉也第一次哭了，他抱着我不停地说：“我们的女儿一定有救的，一定有救的，只要知道是什么病，我们就一定有救的。”

我和老公到天津后，医师说这是罕见的儿童血液病，全国病例不足 100 例，因此各大医院的确诊经验和治疗经验都较少，这也是我女儿久久难以确诊的原因。但是我想，就算病例鲜少，那也绝对有和我女儿一样的孩子，我想知道其他孩子是怎么治疗的，想知道还有没有更多的信息可以了解到。

于是我不死心地在网上搜索，最后搜到“ET 儿童群”，我似乎看到了一丝希望，进群之后发现了很多同类型病的家属，同时我还看到了志愿者高航主任。为了给孩子争取到更多信息，我主动私信问他，高航主任很有耐心，给我推荐了几个医师的联系方式，并且一直鼓励我和群里的病友多交流联系。因为国内确诊病例少，没有成熟的治疗经验，我们只有互相帮助，互相沟通孩子的治疗心得。

在群里面，我们每天都会沟通交流，互相分享孩子病情的发展情况。在给女儿持续用了几个月干扰素后，2021 年 6 月 20 日，我带着女儿再次复查，女儿病情开始趋于稳定状态，并且可以正常上幼儿园。

曾经的我为了孩子单打独斗了很久，辗转全国，四处求医，无人倾诉，无人交流。而现在，何其有幸还有着一群互相鼓励和安抚的病友，整整 6 年的漫漫求医路，我的内心总算开始趋于平静，开始渐渐充满希望，也感激着北京白求恩基金会志愿者管理中心这个渠道，让我认识了这么多温暖的人。

同时，我也期望着，国内医学界可以慢慢重视原发性血小板增多症的病患儿童们，让作为父母的我们，作为未来的孩子们看到希望。

【专家点评】

血小板增多症在儿童中并不少见，占整个儿童群体的6%~15%，但绝大多数是反应性血小板增多，如感染或缺铁等因素均可导致反应性血小板增多。原发性血小板增多症(ET)是一种起源于骨髓造血干/祖细胞的慢性骨髓增殖性肿瘤，发病年龄高峰在50~70岁。ET在儿童中非常少见，年发病率约为1/100万，因发病率低，难以进行大队列研究统计，目前国内外对儿童ET的诊断尚无相应的指南规范。因为儿童ET的诊断比较困难，所以本患儿辗转多家医院均未能明确诊断。

虽然成人ET的诊断标准是否同样适用于儿童ET目前尚不明确，儿童ET的诊断标准目前仍参考成人的诊断标准，其中骨髓病理及基因检测在ET的诊断中具有重要价值，但儿童患者基因突变的检出率显著低于成人患者。本例患儿 *JAK2V617F* 突变阳性，*BCR-ABL* 融合基因检测阴性，支持原发性血小板增多症的诊断。但是，患儿存在进行性脾大，建议完善骨髓病理，排除另外一种慢性骨髓增殖性肿瘤，即早期或典型原发性骨髓纤维化(PMF)，因部分早期或典型的PMF在血常规、骨髓涂片等方面均与ET相同，但是预后不同。其次，除慢性粒细胞白血病外(本例患儿已通过*BCR-ABL*融合基因检测排除)，还应该排除其他可能导致血小板增多又可能伴有*JAK2V617F*突变的血液系统疾病，如骨髓增生异常综合征中的5q综合征、骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤伴环状铁粒幼红细胞和血小板增多(MDS/MPN RS-T)。最后，极少数*JAK2V617F*突变可来自生殖细胞，导致遗传性血小板增多，因患儿自幼发病，需排除遗传性血小板增多症，可采用指甲或头发的样本进行基因检测以明确。

ET 的主要并发症为血栓形成，其次为出血，极少数患者可能进展为骨髓纤维化或急性白血病。因 ET 患者生存期比较长，所以目前的治疗目标主要是预防血栓并发症。儿童 ET 的血栓发生率低于成人患者。儿童 ET 的治疗目前也没有相应的指南参考，也是参考成人 ET 的治疗指南，但是与成人不同的是，多数专家建议儿童 ET 原则上尽量避免降细胞药物的使用。一般来讲，当血小板 $>1\ 000 \times 10^9/L$ 或 $1\ 500 \times 10^9/L$ 时（不同的文献有不同的推荐），或出现了严重的血小板增多相关的微循环障碍症状，或既往有血栓史的患儿，或白细胞持续 $>25 \times 10^9/L$ ，或存在脾大相关症状时，可以考虑启动降细胞治疗。对于儿童患者来讲，降细胞治疗首选干扰素治疗，尽量避免长期使用羟基脲。抗血小板聚集药物在儿童 ET 中的应用也无定论。一般来讲，如果存在严重的血小板增多相关的微循环障碍症状，或既往存在血栓病史，可考虑阿司匹林或其他抗血小板聚集药物的治疗。需要注意的是当血小板 $>1\ 000 \times 10^9/L$ 或有出血症状时，避免抗血小板聚集药物的使用，以避免出血的风险。本例患儿目前在应用干扰素，且血象控制稳定，建议监测血常规、肝肾功能、甲状腺功能、脾脏大小等，注意患儿的精神状态，必要时复查骨髓穿刺。

虽然目前尚无特效的药物可以显著逆转儿童 ET 的病程，但总体来讲，ET 是一个慢性的病程，多数患儿可获得长期生存，希望患儿家长和患儿可放平心态，正常生活。而且我们相信，随着医学的发展，将来可能研发出能使 ET 达到临床治愈的新药，希望广大患者早日康复。

乖乖，妈妈在这里陪着你，别害怕！

妈妈，不要离开我，我害怕。



医学处置室

妈妈在这里，乖乖不痛，妈妈抱你回房间。

妈妈我痛，妈妈我好痛啊！



第八章

生命的疤痕

——真性红细胞增多症患者，用理性与信任，迎接小生命

【导读】

中年女性患者，慢性病程，主要表现为消瘦、盗汗、乏力，外周血提示血红蛋白、血小板升高，骨髓涂片及骨髓活检考虑符合真性红细胞增多症，*JAK2* 基因 V617F 突变阳性，诊断为真性红细胞增多症。自 2017 年 9 月 22 日至今，一直口服芦可替尼+拜阿司匹林治疗，目前血常规正常，腹胀、乏力、盗汗症状消失。

【病例简介】

患者，女，38 岁，2017 年 6 月因“消瘦、盗汗、乏力 4 年余”就诊。查血常规：白细胞 $11.58 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 190 g/L，血小板 $626 \times 10^9/L$ 。超声心动图：二尖瓣前叶轻度脱垂，微量心包积液。腹部超声：脾大(肋下 7.4 cm)。骨髓涂片：外观砖红色，增生明显活跃，粒=51%，红=33%，粒：红=1.55：1；粒系原始粒细胞比例稍高，红系中幼红细胞比例增高，形态正常，余各阶段比例及形态大致正常；巨核细胞及血小板不少。血涂片：红细胞形态大致正常，间隙减小；血小板增多。检验诊断：结合临床考虑符

合红细胞增多症。骨髓活检：骨髓组织中造血组织与脂肪组织比例大致正常，造血组织中粒/红比例略降低，巨核细胞增多。基因突变检测：JAK2 基因 V617F 突变阳性。

诊断：真性红细胞增多症。

【治疗过程】

➤ 2013年9月5日查血常规：白细胞计数 $11.54 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 178 g/L，血小板 $609 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片：骨髓增生活跃，G：E=3：1，粒系：有核细胞 61%，原粒以下均见，以中、晚、杆及分叶核粒细胞为主，嗜酸细胞可见；红系：占有核细胞 19%，早幼红以下均见，以中晚幼红细胞为主，成熟红细胞大小相等，中央淡染区不扩大；巨核系：67个/ 1.5×2 cm，血小板及血小板簇易见；淋巴系：占有核细胞 20%；临床诊断：骨髓增殖性疾病。血液肿瘤相关基因检查：JAK2 基因 V617F 突变阳性，突变率 $>10\%$ ，JAK2(V617F)拷贝数 = 2.858×10^5 ，临床诊断为 MPN。患者因妊娠未接受治疗。

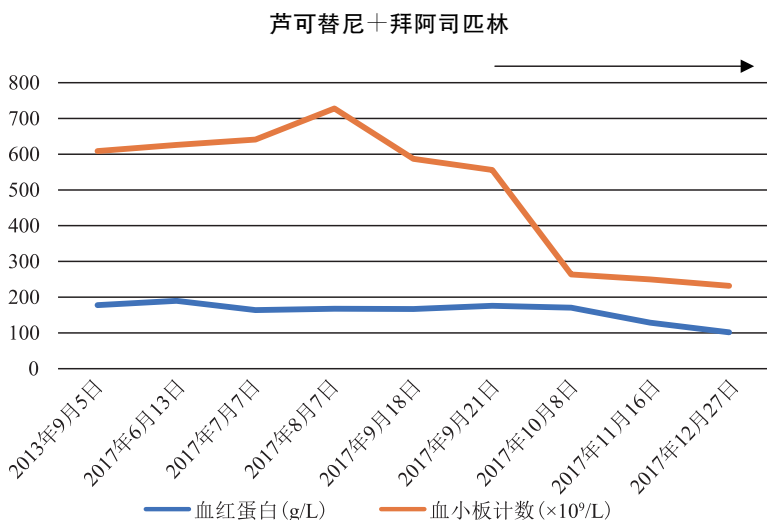
➤ 2017年9月21日开始服用芦可替尼+拜阿司匹林至今。起初口服芦可替尼 15 mg bid，后改为芦可替尼。

➤ 2019年2月27日开始口服磷酸芦可替尼片(捷格卫)每次 10 mg，bid。

➤ 2019年8月19日复查血常规：白细胞 $11.58 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 190 g/L，血小板 $626 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片：骨髓增生Ⅳ级，粒系占 63.00%，红系占 17.00%，粒：红=3.71：1；粒系：原粒以下可见，分叶核比例偏高，可见嗜酸细胞比例偏高；红系：早幼红以下可见，晚幼红比例稍偏低，成熟红细胞形态大小一致；淋巴细胞比值偏低。可见单核细胞及浆细胞，单核细胞比值偏高；全片见巨核细胞 19 个，其中产板巨 1 个，颗粒巨 11 个，裸核巨 7 个，血

小板散在可见。组化染色：Fe 染色外铁呈弱阳性，内铁为 $-16+4/20$ 个(有核红细胞数少，仅计数 20 个有核红细胞)。POX 染色：粒细胞呈阳性，淋巴细胞呈阴性。PAS 染色：成熟粒细胞呈阳性，部分淋巴细胞呈阳性。临床诊断：真性红细胞增多症。骨髓活检：骨髓增生较活跃。造血组织粒、红系增生，粒、红系比例大致正常；粒系前体细胞偶见，中、晚阶段细胞散在或可见小堆；红系原、早阶段细胞偶见，以中、晚阶段细胞为主，散在或成堆可见；巨核细胞增多，8~16 个/HPF，大部分为多叶核，少部分为多圆核及不规则分叶核；淋巴细胞、浆细胞可见；未见纤维化。免疫组化结果：CD3 少量 T 淋巴细胞(+)，CD20 少量 B 淋巴细胞(+)，CD138 少量浆细胞(+)，CD34($+<1\%$)，CD117 少量(-)，MPO 粒系(+)，CD42b 巨核细胞(+)，CD71 红系(+)。Gomori 染色：MF-1 级局限，Fe 染色(-)。诊断意见：PV 治疗后骨髓改变。

▶ 患者服用芦可替尼前后血小板计数及血红蛋白变化见下图。



就算我们没孩子，我也可以与你过一辈子啊，
如果你想要的话，我们还可以去领养。



【患者分享】

生命的疤痕

2014年9月，我带着满百天的女儿和家人到西安某医院送出了人生的第一面锦旗。我想感谢命运对我的馈赠，让我在最艰难的时候遇到生命里的许多贵人。

2013年春节前夕，我本应回到江西老家过年，但因为已经妊娠4周，我便留在运城家中精心呵护来之不易的第二个宝宝。先生已经驱车离开运城300千米，但我一个紧急电话，他又原路返了回来，因为我告诉他：“老公，我们的第二个孩子，好像也没了……”

先生到家的时候眼睛通红，没来得及摘下帽子和手套，我便紧紧地抱住他说：“宝宝应该是没有了，但我不确定，你可以陪我去医院吗？”

先生没有过多言语，只是说：“好，我们现在就去。”

到医院后，医师告诉我们：“这确实是一个未成形的婴儿胚胎。”

医师的话意味着，我们的第二个孩子，也没了……

我们将胚胎交给医师处理，除了对这个还没来得及到世界上看看的孩子感到无比愧疚，还有一种难以言说的难过。我与先生结婚6年有余，虽然先生一直安抚我：“就算我们没孩子，我也可以与你过一辈子啊，如果你想要的话，我们还可以去领养。”

但作为一个女人，作为真正爱着先生的女人，我渴望要一个与他的孩子。

也就是这一次流产，我与先生意识到我的身体有异常，如果说第一个孩子流产是意外，那么第二个孩子再次流产就不再是意外。

回家后，我与先生开始大量收集资料，并且找到整个西北地区最权威的生殖科医师。我们在西安见到了这位医师，做了基本常规

检查后，医师拿着报告单眉头一皱，说道：“我建议你们先去血液科再复检一次。”

我心里“咯噔”一声，只觉得猜想可能成真，我的两个孩子并非自然流产，而是我身体出了毛病。我与先生当即马不停蹄地去了血液科进行全方位的检查，最终我被诊断为 MPN。血液科的医师告诉我，治疗 MPN 所用的药物有致使婴儿畸形的危险。因为对孩子的渴望，我拒绝了医师的治疗要求，转而将血液科的检查报告给了生殖科医师。

我永远都记得生殖科医师看完报告后望着我坚定的眼神，他说：“如果你相信我的话，我可以保证让你有一个健康的宝宝。”

或许是医师的气场感染了我，又或是我实在求子心切，我最终选择相信医师，现在的我很感激当初的相信，让我在 1 年后有了一个健康的女儿。

但潜在的病情也刚好在女儿 2 周岁时再次袭来，2017 年，我开始断断续续地感到盗汗、乏力、暴躁。直到 6 月份，我将自己的学生送往高考后终于得以喘息，在好大夫在线初步咨询自己的病症后，我与先生去往北京再次复检，这一次我认识了生命中第二个贵人医师。

我还记得他初次见到我与先生时，没好气地对先生吼道：“她脸这么红，你没看见吗？这么晚才来医院！”医师似乎脾气很不好，但又在后面所有检查与治疗中，对我都极其有耐心。所以我知道，噢，原来他是刀子嘴豆腐心啊。

医师每天有许多患者，每次我去见他时，他好像除了去卫生间与喝水，几乎没休息过，甚至我在晚上 12 点远程咨询他时，他都可以做到及时回复。很多时候我都疑惑：难道医师真的不用休息

吗？但我往往也只能发自内心地感叹：或许这就是医者仁心吧。

现在的我已经在医师的治疗下可以正常生活，每当假期时我会带着一家人到处走走看看，去草原听风，去田间看萤火，然后在星河璀璨下感激着，感激家人全力支持的爱，感激医师专业的治疗，感激朋友与病友的鼓励，让我生命的疤痕得以痊愈。

8年病史，我走过一些路，也总结了一些微不足道的经验想要去分享。首先，一定要坚定地相信医师，及时就诊，不要随意相信江湖道术与偏方，避免走弯路；其次，可以灵活利用网络工具，筛选适合自己的医院，可以在线咨询，可以节省许多经济和精力成本；最后，一定要保持良好的心态，学会与疾病共处，如果生命让你走到另一条轨道，那么请顺其自然地走下去吧，心态好的人气运不会太差，珍惜享受当下的每一天。

【专家点评】

真性红细胞增多症(PV)是一种起源于造血干/祖细胞的慢性骨髓增殖性肿瘤，中位发病年龄在60岁左右。PV主要体现为外周血中红细胞数量增多，血液黏稠度增高，常伴有白细胞计数升高、血小板计数升高、肝脾大或可出现出血、血栓等并发症，少数可进展为骨髓纤维化或发生急性白血病。PV的诊断需满足3条主要标准或第1、2条主要标准和次要标准。主要标准：男性血红蛋白 >165 g/L、女性血红蛋白 >160 g/L(女性)，或男性血细胞比容 $>49\%$ 、女性血细胞比容 $>48\%$ ；骨髓活检示三系高度增生伴多形性巨核细胞；JAK2突变阳性。次要标准：血清EPO低于正常参考值水平。该患者为中年女性，血红蛋白 >160 g/L，骨髓病理提示增生较活跃，巨核细胞形态多样，JAK2V617F突变阳性，诊断PV明确。

PV的治疗是避免初发或复发的血栓形成、控制疾病相关症

状、预防 PV 后骨髓纤维化和(或)急性白血病转化，目前尚缺乏可以显著预防 PV 后骨髓纤维化和(或)急性白血病转化的药物，因此目前的治疗目标重点在避免初发或复发的血栓形成、控制疾病相关症状。对于年龄 ≤ 60 岁且无栓塞病史的患者可选用间断放血治疗联合抗血小板聚集药物如阿司匹林治疗，血栓高危患者(年龄 > 60 岁或有栓塞病史的患者)应在以上治疗的基础上，接受降细胞治疗。静脉放血不能耐受或需频繁放血、有症状或进行性脾大、有严重的疾病相关症状、 $PLT > 1\,000 \times 10^9/L$ 以及进行性白细胞增高亦为降细胞治疗指征。本患者虽为中年女性，既往无栓塞病史，但既往有2次流产史，且存在明显的消瘦、乏力、盗汗等体质性症状，除了应口服抗血小板聚集药物如阿司匹林，也存在降细胞治疗的指征。降细胞治疗一线治疗药物为羟基脲或干扰素，年轻患者更倾向于使用干扰素治疗，据报道干扰素可降低 *JAK2 V617F* 基因突变负荷。芦可替尼是一种 *JAK1/2* 抑制剂，2014年12月芦可替尼被美国 FDA 批准用于治疗羟基脲疗效不佳或不耐受的 PV 患者，是作为二线药物使用，在改善脾大和体质性症状方面有明显的疗效。本患者有明显的脾大，且有明显的体质性症状，因此本患者可以使用芦可替尼治疗，注意监测药物不良反应，避免突然停药。PV 治疗目标是控制血细胞比容 $< 45\%$ ，因此建议本患者在检测血红蛋白和血小板的同时，注意关注血白细胞及血细胞比容的变化，并且监测 *JAK2 V617F* 的突变负荷、脾脏大小及 MPN 的症状评分，必要时复查骨髓相关检测排除向骨髓纤维化或急性白血病进展。

最后，患者本人具有非常好的心态，并且结合自己的治疗历程给众多病友分享了宝贵的经验，希望在不久的将来，能出现可以显著逆转病程的药物，给更多的患者带来希望。

第九章

有板无力

——记 1 例血小板无力症患者的诊治经过

【导读】

男性患儿，自幼起病，反复出现皮肤黏膜瘀斑瘀点、牙龈及鼻腔出血和黑便，至多家医院就诊均未能明确病因。查血小板计数、凝血功能，凝血因子Ⅷ、Ⅸ活性均正常，后查 PAGT-ADP 试验阳性，诊断为血小板无力症。该病目前尚无有效治疗方法，有出血症状时，可使用止血药物治疗，平时应避免使用阿司匹林，以防出血。

【病例简介】

患者，男，8岁，2010年10月25日因“反复无明显诱因出血，再发黑便2周”就诊。查血常规：白细胞 $6.04 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $94 g/L$ ，血小板 $279 \times 10^9/L$ 。粪便常规：颜色褐色，隐血试验阳性(+++)。凝血常规、肝肾功能、传染病、心电图、胸部X线片等均未见异常。因子Ⅸ活性81.3%，因子Ⅷ活性107.1%。24小时血块退缩试验：不完全收缩。血小板聚集试验 ADP：最高聚集率6.00%，胶原15%，花生四烯酸2%。血小板聚集试验 RIS：最高聚集率81.00%。胃镜检查示：胃底黏膜充血水肿、糜烂、出

血；胃体黏膜皱襞呈脑回状，黏膜充血水肿，散在糜烂，出血；胃角呈桥拱状，黏膜充血水肿，散在糜烂，出血；胃窦黏膜充血水肿，散在糜烂，蠕动规则。内镜诊断：慢性浅表糜烂性胃窦炎，糜烂出血性胃底胃体胃炎(毛细血管发育不良可能)，建议治疗后复查。家族史：患儿父母血小板聚集试验轻微异常；患儿叔叔患血小板巨大综合征，60岁时死于白血病；爷爷磕碰易见淤青。

诊断：血小板无力症。

【治疗过程】

➤ 患儿自1岁至今反复出现皮肤黏膜瘀斑瘀点、牙龈及鼻腔出血和黑便。

➤ 2003年4月(1岁余)曾因“黑便1月”入院，行肠镜检查未见明显异常，行腹腔镜探查+肠系膜淋巴结活检，排除梅克尔憩室，病理示淋巴结反应性增生，予对症治疗后出院。

➤ 2003年5月再次因黑便入院，于5月16日行腹腔镜下探查但未发现出血病灶，行肠系膜上动脉及胃左动脉造影，发现胃左动脉扩张，胃底部有弥漫出血可能，行胃左动脉栓塞，术后对症治疗后出院。

➤ 2004年2月再次因黑便入院，行胃镜检查示浅表性胃炎(出血型)，十二指肠球炎(结节样)，予内科对症治疗后出院。

➤ 2008年3月15日查血管性血友病因子、凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ均正常，PAGT-ADP试验阳性，考虑为出血性疾病、血小板功能异常。

➤ 2010年10月25日因血便就诊，完善相关检查后诊断为血小板无力症，目前没有有效药物可以医治，给予止血敏、苯甲酸止血治疗，禁用阿司匹林。

【专家点评】

患者自幼年起反复出现不明原因的皮肤、黏膜出血，血常规及凝血功能检查没有发现明显的异常，考虑先天性遗传性疾病可能性大。后检查发现 ADP 诱导的血小板聚集明显下降，而瑞斯托菌素诱导的血小板聚集无明显异常，ADP 主要通过和血小板膜糖蛋白 GPⅡ b 和 GPⅢ a 的相互作用诱导血小板聚集，而瑞斯托菌素诱导血小板聚集的原理主要是促进 vWF 与 GPⅠ b 的相互作用，综合考虑诊断为血小板无力症可能性大，进一步明确诊断可对血小板膜糖蛋白 GPⅡ b/Ⅲ a 进行测定以明确其是否存在减少、缺乏或结构异常，有条件的医院还可进行 GPⅡ b/Ⅲ a 基因缺陷检测。但是该病作为一种常染色体隐性单基因遗传病，目前并没有特别好的治疗手段，主要是对症支持治疗为主。虽然有研究表明重组活化因子Ⅷ (rFⅧa) 输注能够减低出血风险、减少输血需求并且不增加血栓风险，血小板输注目前仍是临床上广泛使用的一线治疗，但是患者在接受血小板输注后可能产生抗 HLA 和(或)抗 GPⅡ b/Ⅲ a 抗体，导致血小板破坏与血小板输注无效。造血干细胞移植和基因治疗是根治本病的希望，但仍需研究以提高其安全性和有效性。

第十章

落灰的青春

——被肌球蛋白重链 9 相关疾病夺走了听觉，但是我能听到家人鼓励我勇敢前行

【导读】

青年女性患者，主要表现为双耳听力逐渐下降、血象异常、肾功能不全等。骨髓涂片、骨髓活检、免疫分型及染色体核型分析无明显异常。基因检测显示 *MYH9* 基因突变，诊断为 *MYH9* 相关疾病。此病目前尚无有效治疗方法，糖皮质激素、丙种球蛋白、免疫抑制剂、脾切除术治疗基本无效，最重要的治疗是预防出血，避免使用影响血小板功能的药物，避免侵入性牙科手术。

【病例简介】

患者，女，25岁，2020年07月14日因“双耳听力下降8年，加重1年”就诊。查血常规示：红细胞 $3.73 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 109 g/L，血小板 $60 \times 10^9/L$ 。生化：白蛋白 36.20 g/L，尿酸 $380.17 \mu\text{mol/L}$ ，肌酐 $662.55 \mu\text{mol/L}$ ，钾 3.30 mmol/L。心电图、胸部 X 线片、凝血功能均正常。纯音听阈检查：双侧极重度感音神经性耳聋（左耳平均气导言语听阈 88.75 dB，右耳全聋）。骨髓涂片：骨髓有核细胞增生明显活跃，粒系增生明显活跃，各阶段细

胞均见，形态无明显异常；红系增生明显活跃，以中晚红为主，部分细胞可见核固缩，胞浆量偏少，部分成熟红细胞可见中心淡染区轻度扩大；全片巨核大于 200 个，分类 25 个，其中幼巨 1 个、颗粒巨 21 个、产板巨 1 个、裸核巨 1 个，血小板散在可见，可见血小板大小不等，大血小板。骨髓活检：骨髓造血组织增生，脂肪组织比例大致正常；粒细胞增生，原始幼稚细胞、成熟细胞可见；红细胞系增生，幼红细胞簇可见；巨核细胞可见。免疫分型及染色体核型分析均未见异常。基因检测：基因：MYH9，染色体位置：chr22: 36702031，核苷酸氨基酸改变：c. 2104C>T(P-R702C)。

诊断：MYH9 相关疾病。

【治疗过程】

➤ 2012 年无明显诱因出现双耳听力逐渐下降，诊断为左鼓膜穿孔，建议其手术治疗，患者拒绝。

➤ 2019 年 7 月因感冒后出现双耳听力明显下降，查耳声发射检查：双耳全频 DPOAE 均未引出。纯音听阈检查：双耳重度感音神经性耳聋(平均气导言语听阈 L: 78 dB, R: 68 dB)。声导抗检查：右耳 Ad 型，左耳穿孔。内耳水成像检查：内耳 MR 水成像未见明显异常。颞骨 CT：双侧颞骨 CT 未见明显异常。诊断为综合征型耳聋、肾功能不全、血小板减少症，予左耳佩戴助听器治疗，但自觉听力改善不明显。

➤ 2020 年 7 月听力进行性下降，于 7 月 18 日在全身麻醉下行右侧人工耳蜗植入术，术后患者出现右侧周围性面瘫，考虑为面神经损伤；于 7 月 19 日急诊在全身麻醉下行右侧面神经探查+面神经移植术。

➤ 2020 年 7 月行基因检测确诊为 MYH9 相关疾病，口服艾曲

泊帕 50 mg qd，多次复查血小板在 $(30\sim 50)\times 10^9/L$ 之间波动。

【患者分享】

落灰的青春

25岁的我有两件最难过的事情：一是再也拉不了小提琴，二是妈妈说要给我一颗肾。

我出生在江西普通的小镇上，家中靠父亲经营的一间小杂货铺生活，家里还有个比我小1岁的弟弟，虽然日子过得清苦，但也算温馨幸福。据母亲讲，小时候我是镇上最调皮捣蛋的孩子，经常带着弟弟偷跑出去，但在生病后，性子沉稳了许多。

我在4岁时被确诊为血小板减少症，那时家中为了医治我，掏空了大半的积蓄，而我也开始了终日与药为伴的日子。但在13岁前，我并没有因为疾病而感到困扰过，除了每天吃几片药，偶尔去医院复检，我整个童年还算顺遂。虽然偶尔会因为流鼻血被一些幼稚的同学嘲笑排挤，许是年龄小，这也并未给我留下什么阴影。

我从小就很喜欢音乐，所以在家庭经济情况有改善时，我向母亲提起想学小提琴，母亲同意了。同我一起学小提琴的还有我同学，我与她关系很好，我印象中她只对我发过一次火，是12岁时在回家的路上，她突然从背后窜到我跟前，质问道：“季小橙，你为什么不理我？你耳朵聋了是不是，叫你好几声了！”

我有点茫然，因为我确实没有听见她的声音，只能说：“你有叫我吗？我没听见啊！”一通解释后我与她虽并未产生隔阂，但这一次质问却让我开始怀疑，为什么身边的人说话声音都好小，为什么我老是听不清英语老师讲课？为什么很多时候我只能听见一句话中的几个字？

越是这样想越心慌，回到家后我同母亲讲了这件事，母亲便立

我从小就很喜欢音乐，
所以在家庭经济情况有改善时，
我向母亲提起想学小提琴，母亲同意了



1

季小橙，你为什么不理我？



你有叫我吗？我没听见啊！

2

为什么身边的人说话声音都好小，
为什么我老是听不清英语老师讲课？
为什么很多时候我只能听见一句话中的几个字？



3

即带我去了医院。

“你的女儿有神经性耳聋。”听到医师的话，我顿感晴天霹雳！

如果我听不见声音的话，我便识别不了音准，我该怎么拉小提琴？

可命运不止如此捉弄我，到 2019 年，我先后被确诊为综合型耳聋、肾功能不全和血小板减少症；2020 年我因为手术开始面瘫，确诊为 MYH9 相关疾病。多种疾病集于一身，我不仅永远失去了拿起小提琴的资格，也失去了大笑和正常生活交友的资格。

我永远都记得，做完耳蜗手术当天晚上，我的脸部突然失去了知觉，我只感觉我的脸不再是一张脸，而是一张我无法控制的皮。我连忙让母亲叫来医师，医师说这是手术后遗症，需要经历二次手术修复面部神经。

2 天两场手术，我精疲力竭地躺在床上，就这样躺了 20 天。除了最令人痛苦的丧失听觉和面瘫，我还不得不每天做透析。其实母亲与我都是最害怕做肾透析的，因为场景过于惊悚，过程也很痛苦。我曾经和母亲哭诉，我说：“妈妈，我不想做肾透析了。”

母亲说：“不想做的话，我去问问医师还有没有其他办法。”

后来有一天母亲兴冲冲地跑到我房间，兴奋地说：“小橙，我们不用做肾透析了，妈妈给你颗肾，我们把肾换了！”我很惊愕，想也没想便一口拒绝，我一直都知道可以换肾，但我怎敢再要母亲一颗肾。

直至 2021 年，我 25 岁，长达 20 年的病史，我想这 20 年本该是最美好的年纪，父母疼爱，无忧无虑，青春靓丽。而我的 20 年是小学时被嘲笑被排挤，被同学指着骂“猪鼻子”，被同学长辈要求远离的 20 年；是听力渐渐衰退，差点失聪的 20 年；是手术后面瘫，再也不能大笑的 20 年；是天天做透析，差点拿掉母亲一颗肾的 20 年；是时常崩溃大哭的，难过的 20 年。

但好像，我也是一直被坚定守护着，爱着的 20 年；是被父母弟弟宽容的 20 年；是每次绝望，都能抓住一缕光的 20 年。

这是我的第一个 20 年，其实我很贪心，想要更多的 20 年。

【专家点评】

May-Hegglin 相关疾病(*MYH9-RD*)是一组罕见的常染色体显性遗传的疾病，发病原因是由于患者的非肌性肌球蛋白重链的 *MYH9* 基因发生缺陷，在 1909 年由德国医师 May 首次报道，其后来自瑞士的 Hegglin 医师于 1945 年也进行了描述而得名。这一疾病在世界范围内的确切发生率尚不清楚，意大利登记的发病率至少为 3.75/100 万，目前文献中报告的中国人群病例不足 100 例，但由于轻症患者通常为偶然发现，而重症常常被误诊为其他疾病，因此预计实际患病率会更高。

MYH9-RD 的临床异质性非常高，过去这一组疾病分为 May-Hegglin 异常、Epstein 综合征、Fechtner 综合征和 Sebastian 综合征，但本质其实是一种疾病不同的临床表现。在所有受累个体中几乎都在出生时存在血液学相关表现，包括巨大血小板、血小板减少症，部分患者中性粒细胞胞质可以出现 *MYH9* 蛋白的聚集体。大多数受影响的个体在其一生中会出现一种或多种血液系统之外的临床表现，包括感音神经性听力损失、肾脏疾病(最初表现为肾小球肾病)、老年性白内障和(或)肝酶升高。

由于在临床上未被普遍认识，*MYH9-RD* 在早些年间经常被误诊为免疫性血小板减少症(ITP)，误导性地应用皮质类固醇、免疫抑制剂和脾切除术等不当的治疗干预。通过对血涂片进行观察，并评估包括家族史在内的详细出血史，往往具有提示性的发现。需要注意大约 35% 的先证者为散发病例，由于缺乏阳性的家族史，给疾病

的诊断带来一定困难。近年来由于第二代测序技术(NGS)广泛应用于临床基因检测,大大提高了 *MYH9-RD* 的诊断效率,尤其是与其他可导致巨血小板减少症的遗传性血小板减少症之间的鉴别诊断。

对于大多数由于血小板减少导致的活动性出血,通常考虑局部措施作为一线治疗;对于无法通过其他方式控制的活动性出血、危及生命或器官的出血和(或)关键部位出血,应使用血小板浓缩物输注。必要时,应使用艾曲泊帕或血小板输注为患病个体进行择期手术做好准备。抗纤溶药物和去氨加压素也用作预防止血措施或出血的治疗。听力损失、肾脏并发症和白内障等临床表现需要以标准方式进行管理;在肾病病程早期给予血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和(或)血管紧张素受体阻滞剂(ARB)可能会减少蛋白尿,从而缓解或是延迟肾损害进程,而当发展为终末期肾病,则需要肾脏替代疗法(透析和肾移植)进行治疗;人工耳蜗植入可有效恢复大多数中度至重度耳聋的 *MYH9-RD* 患者的听力功能;此外,当有临床指征时可进行白内障手术以恢复视力。

一旦在家庭成员中发现 *MYH9* 致病性变异,应当评估所有一级亲属的患病风险,以建立适当的管理(包括治疗和监测)。对于中度或重度血小板减少症患者,至少每年进行血小板计数和外周血涂片检查以评估贫血。对目前未接受治疗的个体:每年(具有高风险 *MYH9* 基因型的个体中每6个月)筛查肾脏指标,每3年筛查是否存在听力损失、白内障和肝酶异常。所有患者应避免使用血小板功能抑制或减少血小板数量的药物,以及具有耳毒性、肾毒性或肝毒性的药物,确有必要时应当仅在评估风险与收益比后使用,并且应避免从事过大噪音和具有高伤害风险的工作或是活动。

MYH9-RD 患者的每个孩子都有50%的机会遗传 *MYH9* 致

病性变异，因此对风险增加的妊娠应在产前甚至是胚胎植入前进基因检测，能够有效地降低疾病的发生风险或是患病率。对于发生听力受损、肾脏受累以及白内障的患者，需要进行临床的积极干预，同时也呼吁政府和社会公益组织的大力帮助，以期减轻患病家庭的负担，从而最大程度地提高患者的生活质量。

第十一章

逸儿的“重生”

——聚集所有的爱，让维-奥综合征患者
“重生”

【导读】

男性患儿，自幼起病，反复发生感染、皮疹，查血小板减低，经糖皮质激素及人免疫球蛋白治疗无效。后经基因检测确诊为维-奥综合征(Wiskott-Aldrich综合征，WAS)，行造血干细胞移植后患儿痊愈，目前可正常生活、学习。

【病例简介】

患儿，男，8月龄，2014年8月11日因“反复出血查因”就诊。查血常规：白细胞 $8.8 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $91.0 g/L$ 。基因检测中外显子中 Exon。碱基改变。c.1325-1326insA。氨基酸改变：P. i442fsX52，纯合突变。结果提示：WASP 基因为 WAS 的相关致病基因，为 X 连锁隐性遗传。本例患者基因检测发现在 10 号外显子编码区域 1325-1326 位插入碱基 A，c.1325-1326insA，改变造成氨基酸移码突变，P. i442fsX52，导致蛋白编码提前终止，可能引起所编码蛋白质结构和功能的改变，结合临床资料分析建议查父母基因。患者母亲基因检测为 10 号外显子编码区域 1325-

1326 位插入碱基 A，c. 1325-1326insA，证实为变异携带者。

诊断：湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征。

【治疗过程】

➤ 患儿出生第 2 天(2013 年 12 月 11 日)，全身出现大量出血点。血常规示：血小板 $8 \times 10^9/L$ ，诊断为 ITP，给予糖皮质激素和丙种球蛋白治疗无效。

➤ 患儿自出生后反复高热、皮疹，需抗感染治疗，并定期至医院输注丙种球蛋白。

➤ 2014 年 10 月行基因检测，诊断为 WAS，行造血干细胞移植。目前已痊愈，可正常生活、上学。

【患者分享】

逸儿的重生

先生是一位海员，所以我们一年只有 2 个月相聚的时间，今年 7 月份，先生带着我和孩子去了四川、云南、南京……

7 月傍晚，我躺在若尔盖草原上，逸儿正和其他露营的小朋友追逐打闹，先生抱着小宝坐在我旁边有一搭没一搭地和我聊天，偶尔晚风拂来，我舒服地眯起眼，8 年过去了，这是我们第一次轻松地看晚霞与日落。

8 年前，逸儿出生，全家人欣喜若狂，远在他国的先生也隔着屏幕热泪盈眶。可满心欢喜还未散去，逸儿在第 2 天便出现了满身血点，我来不及讲究老家坐月子的风俗，立即将逸儿带去了医院。

“你孩子的病有点复杂，我们医治不了，你们把孩子带去上海看看。”

医师的话像一道惊雷劈在我身上，我满脑子只有两个字：糟了！

我几乎一颗心提到了嗓子眼，看着怀抱里睡得甜甜的逸儿，我强忍着眼泪给先生拨通电话。

只要孩子能治好，多少钱我们都准备，
请你一定要治好我的孩子。



“老公，医师建议我们去上海。”

“去，你先回家，我给公司请假，回来陪你一起去。”先生的话犹如一颗定心丸，我感激先生，这一陪便陪了2年。

到了2014年8月，先生带着我和孩子去到上海，在上海辗转几家医院才被最终确诊为罕见遗传病：WAS。医师告诉我们，孩子只能做骨髓移植才有活下去的希望。

“骨髓移植的话可能需要你们提前准备30万元。”

“只要孩子能治好，多少钱我们都准备，请你一定要治好我的孩子。”虽然30万元对于我们来说已经是个天文数字，但那时的我只有一个信念：一定要治好逸儿，哪怕卖血也要治好逸儿。

后来，先生将全部经济压力扛在他身上，几乎没有任何怨言。我们东拼西凑地凑好了钱，以为只要完成了骨髓移植便可以万事大吉，可我万万没想到，手术后不久，逸儿便因为肺部感染再次进了重症监护室。

“你家孩子的肺感染已经非常严重了，有很大的生命危险，家属要做好心理准备。”医师拿着病危通知书，皱着眉头说道。

我听着医师的话，一股强烈的害怕涌上心头，几乎无法遏制地崩溃大哭，然后跪下死死地拽住医师：“医师我求求你了，你救救我的孩子吧，只要还有一点希望都请救救他，花多少钱都行。”

身边的护士手忙脚乱地将我扶起来，不停地说：“我们肯定会尽全力救治的，您放心，这是我们的责任。”

我的情绪慢慢平复下来，签完病危通知书然后呆坐在椅子上，因为重症监护室不允许外人进入，我每天都只能焦急地守在门外。到逸儿进去的第5天，我央求医师带我进去看看孩子的状态，医生告诉我，我有2分钟时间。我和医师轻手轻脚地走到逸儿床边，看着他身上插

着各种管子和呼吸机躺在床上，没有丝毫生气，像一个随时会碎掉的玻璃娃娃。我使劲地捂住嘴不让自己发出声，贪婪地看了一眼又一眼。

我不知道逸儿在重症监护室的 40 天是怎么熬过来的，他还那么小小的一个，连医师都觉得没希望可以放弃的时候，逸儿竟然开始慢慢地好转，从重症监护室转入普通病房直至今日，逸儿已经如正常小孩一般可以嬉戏玩闹，奔跑大笑……

逸儿现在已经痊愈，他是所有人用爱和希望救助起来的孩子，他的重生离不开来自五湖四海许多人的帮助。我们将永远记得病友之家的志愿者们为我们积极地筹款，记得亲朋好友们在我们最困难的时候拿出自己的积蓄，记得医师和护士的全力相救，更会记得一个特别的人，那个为逸儿提供骨髓的陌生人。

我们将永远感恩着，并谨以自己的经验提出一些建议，首先，即使生活被乌云笼罩，也不要放弃希望，只要你想做成一件事，全世界都会来帮你；其次，我们在治疗过程中，一定要谨遵医嘱，不要盲目自判，相信医师的专业性；最后，衷心祝福病友们都能最终战胜病魔，享受阳光。

【专家点评】

男性患儿，出生第 2 天即出现血小板减少伴皮肤出血，此时行外周血涂片观察细胞形态可能发现血细胞体积减小，完善外周血淋巴细胞亚群检测，可能发现 WAS 特征性改变，利于与 ITP 进行鉴别诊断。激素及丙种球蛋白治疗是合适的，但对该患儿疗效较差。后规范输注丙种球蛋白支持治疗是合适的，可考虑进行感染预防。该病无法自愈并呈逐渐进展，若不行造血干细胞移植，多数患儿死于感染、出血及继发肿瘤。条件允许的情况下及早行造血干细胞移植是合理的。后期可进行定期随访。遗传咨询和产检是必要的。



后记

在 2018 年的中华人民共和国全国人民代表大会和中国人民政治协商会议上，季加孚、朱同玉、霍勇、秦叔逵、邢念增、孙洁 6 位全国政协委员共同提出了《关于提高患者参与度，共建共治共享健康中国的建议》。提案中，委员们建议推动患者事务专项部门、团队、专员在公立医院和涉患政府部门的普及；建议试点患者自主结局报告制度，提高医患沟通效率；建议加强国内患者组织的自身能力建设，使其成为医患沟通的桥梁。

北京白求恩公益基金会作为医疗健康领域的公益慈善组织，义不容辞担当社会责任，为搭建医患沟通桥梁、构建和谐医患关系而努力。白求恩志愿者管理中心的成立，不仅呼应了委员们的提案，更落实了“健康中国 2030”规划纲要“把人民健康放在优先发展的战略地位，将健康理念融入各项政策”精神的举措。

白求恩志愿者管理中心自成立以来，联合山东省同心家园公益基金会、全国血液专家共同发起了多项公益活动。“中华血液公益行”通过线上和线下会议的形式，在全国共开展活动百余场，惠及医护人员、患者及家属累计超过 100 万人次。“血液病患者摄影大

赛”活动吸引了 22 个省市自治区的 255 例患者参与其中，点击率超过 13 万次，累计收到摄影作品 765 份，语音故事 255 个，文字故事 272 个。自 2018 年至今，中心共策划并拍摄了 3 部公益电影，《爸爸我爱你》《陪伴》和《遇见你以后》，点击率超过 60 万次，引起了社会对血小板相关疾病的广泛关注。为进一步科普医学知识，缓解由于对疾病的错误认知带来的恐慌，中心联合医学专家出版了科普书籍《免疫性血小板减少症：医患不同的视角》，创作科普手册《再生障碍性贫血患者指导手册》《给孩子讲的故事——关于 ITP》等，累计发行 3 万余册。

为了更好地服务医患，让更多患者找到专业的交流、学习、互助的平台，在山东省同心家园公益基金会的大力支持下，白求恩志愿者管理中心创办了 MPN 家园(网址：www.mpnhome.com)和 ITP 家园(网址：www.itphome.com.cn)。无论是血小板增多、血小板减少，还是血小板功能异常的患者，都能找到属于自己的家园。

本书旨在让更多的医患人员及家属增加对“血小板”的关注和了解，提高对“血小板”的科学认知，助力患者接受规范诊疗，积极面对疾病，提高生活质量，回归正常生活。本中心谨代表所有志愿者感谢参与本书编写的专家、编者、患者及患者家属。医患同心，共建家园。

白求恩志愿者管理中心

2022 年 6 月