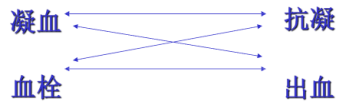


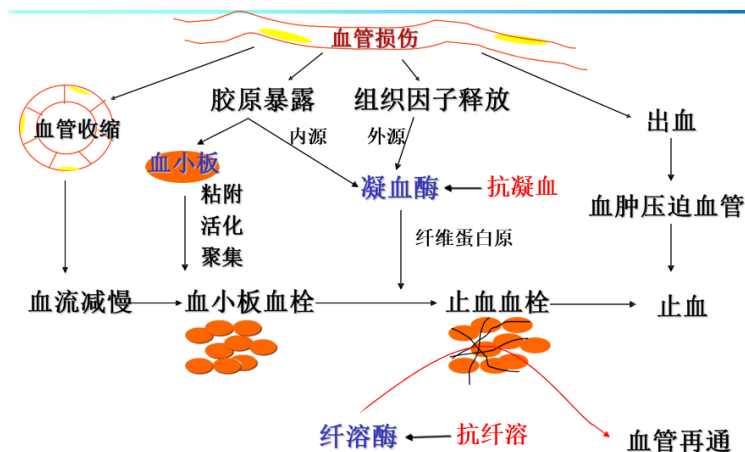
第五章 出血与血栓性疾病实验诊断

第一节 概述

机体内存在着复杂的止凝血平衡系统：



一、生理止血机制



1. 血管及其内皮细胞功能

1) 血管壁的止血机制

血管的收缩

血小板的激活(VWF)

凝血系统的活化(胶原暴露、TF 释放)

合成纤溶酶原激活物的抑制物 (PAI)

局部血粘度的增高

2) 血管壁抗血栓形成能力

前列环素 PGI_2 , NO 和 VWF 裂解酶: 松弛血管, 抑制 plt 聚集和释放功能

血栓调节蛋白(TM): 参与蛋白 C 系统的激活和抑制凝血酶的功能

合成肝素: 增强抗凝血酶 AT 对多种活化凝血因子的灭活作用

组织因子途径抑制物(TFPI): 灭活 FVIIa/TF/Xa

组织型纤溶酶原激活物(t-PA): 激活纤溶酶

2. 血小板

1) 生成: 巨核细胞膜延伸而裂解, 生成释放入血。(1000-3000 个/巨核细胞)

2) 结构:

血小板膜 (糖蛋白和磷脂)

血小板颗粒 (致密颗粒, α -颗粒, 溶酶体和过氧化物酶体)

血小板管道系统 (开放管道和致密管道)

血小板骨架蛋白 (肌动蛋白和微管蛋白)

✓ α 颗粒:

① 类核区: 含有 FIB, PF4, β -TG, TGF- β 1, t-PA

② 外周区: 含有微管和 vWF 因子

③ 颗粒膜: 含有很多十分关键的受体 (P-选择素, PAR-1, PAR-4 等)

3) 血小板功能

a) 粘附聚集反应

GPIb-IX-V 经 VWF 介导发生粘附反应

GPIIb/IIIa 经 Fg 介导发生聚集（血小板第一聚集相）

b) 释放反应

致密颗粒释放 ADP、ATP、TXA₂、5-HT、AP

α 颗粒释放 β -TG、PF₄、P-选择素等

加速血小板聚集（血小板第二聚集相）

c) 促凝血：磷酸酰丝氨酸外翻，提供凝血因子活化场所

d) 血块收缩

血小板管道系统增强血小板的变形与活化

血小板骨架蛋白包括肌动蛋白和微管蛋白加强血块收缩功能，使止血更加完善。

4) 血小板活化

经 VWF 介导发生粘附反应，活化变形

发生释放反应（如：ADP、TXA₂）

加速血小板间的聚集

为凝血的发生提供场所，大量凝血酶的形成加速血小板的活化

3. 凝血因子参与的凝血过程

凝血过程三个关键期：

1) 凝血酶原形成期

2) 凝血酶形成期

3) 纤维蛋白形成期

凝血过程：

1) 外在通路：7、TF

2) 内在途径：9、8、11、12、PK、HMWK

3) 共同途径：10、5、2、1

4. 抗凝血机制

1) 抗凝血酶（AT）的作用

AT 和肝素协同灭活 FIIa、VIIa、IXa、Xa、XIa、XIIa

2) 蛋白 C 系统抗凝机制

凝血酶与血栓调节蛋白（TM）结合共同活化 PC，

APC 在 PS 作用下灭活 FVa、FVIIIa

3) 组织因子途径抑制物(TFPI)

具有抑制 FVII，IX与X的活化作用

5. 纤溶和抗纤溶机制

纤溶过程是纤溶酶原转变成纤溶酶，进而降解纤维蛋白（原）的过程。

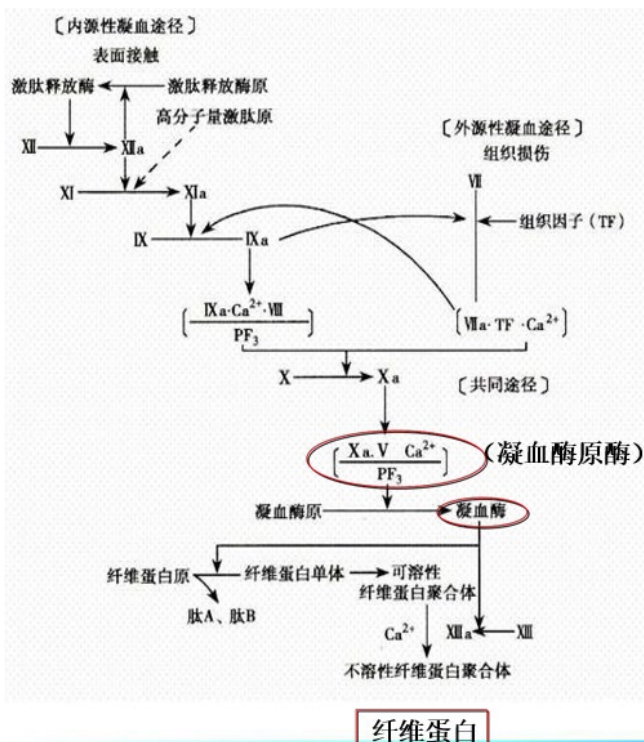
1) 纤溶酶原激活剂（PA）：包括组织型（t-PA）和尿激酶型（u-PA）激活 PLG

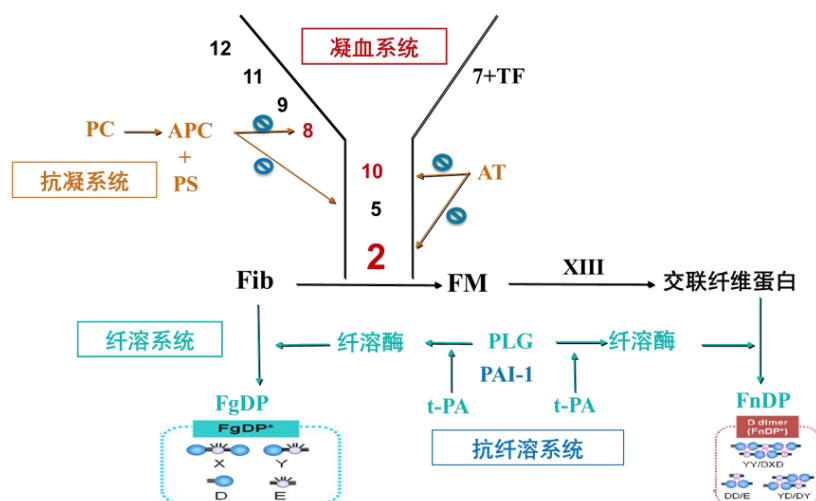
2) 纤溶酶原（PLG）和纤溶酶（PL）：后者可降解 Fg、sFMC、Fb 及多种凝血因子,同时还具有抗血小板聚集作用。

3) 纤溶抑制剂：包括 PAI-1 和 α_2 -抗纤溶酶

纤溶三条途径：外激活、内激活、外源激活

6. 机体存在复杂的止凝血过程中，正常生理状态下维持着凝血与抗凝血、纤溶-抗纤溶的平衡。一旦平衡打破就会出现出血性疾病和血栓性疾病。





二、出血性疾病

1. 又称出血病，以自发性出血、轻度损伤后过度出血或出血难止为主要临床表现的一类疾病。

1) 初期止血缺陷，血管壁和血小板止血缺陷

表现为皮肤、粘膜出血（瘀点、紫癜）、鼻出血、牙龈出血、月经量过多等

特点：创伤即刻发生渗血；压迫止血有效；输入血液制品效果差

2) 凝血因子缺陷，凝血和抗凝血止血缺陷

表现为迟发性再发的渗血及深部组织血肿、关节出血、肌肉出血、内脏出血、小型手术或轻度外伤后出血难止

特点：出血时间长、呈延迟性；压迫止血效果差；输入血液制品效果佳

2. 分类

1) 血管壁异常：先天性、获得性

2) 血小板异常：数量异常、功能异常

3) 凝血因子异常：先天性、获得性

4) 循环抗凝物增多：获得性

5) 纤溶活性亢进：原发、继发 DIC

a) 继发纤溶亢进

继发纤溶始于异常凝血的启动，纤溶酶原结合在纤维蛋白上。

微血管内的广泛血栓，纤溶系统启动，血管内皮释放大量 t-PA。

t-PA 活化纤溶酶原为纤溶酶，溶解纤维蛋白（原）。

b) 原发纤溶亢进：体内并无异常凝血的启动，u-PA 大量释放入血，将纤溶酶原转化为纤溶酶。

6) 复合性因素：

3. 实验诊断

1) 病史

出血史（出血年龄，部位，频率）

诱因（自发，创伤，手术）

手术史（出血难止，伤口愈合）

流产史（习惯性流产，死胎）

药物史（阿司匹林，肝素，华法林）

家族史（出血史，近亲结婚）

相关病史（肝脏，肾脏疾病）

2) 临床表现

出血部位（皮肤，粘膜，肌肉，关节腔，内脏）

特点（出血点，瘀斑，血肿）

相关合并症（关节畸形，肌肉萎缩）

3) 实验室检测

筛选试验（常规和功能检测）

确证试验（因子活性检测）

其他试验（因子抑制物，狼疮抗凝物）

三、血栓性疾病

1. 又称血栓病，由于心血管内自发性血栓形成而导致机体局部甚至全身组织或器官缺氧、缺血的一类疾病。

2. 分类与临床特点

1) 动脉血栓：表现为局部剧烈疼痛，相关供血部位组织缺血、缺氧所致的器官、组织结构及功能异常

2) 静脉血栓：表现为局部水肿、疼痛，血栓远端血液回流受阻水肿、胀痛、皮肤颜色改变等，栓子脱落后栓塞血管引起相关脏器功能障碍

3) 动、静脉血栓：自身免疫性疾病、抗磷脂抗体综合征、恶性肿瘤

4) 微血管血栓：DIC、肾脏疾病、TTP 和 HUS，主要表现为皮肤黏膜栓塞性坏死、微循环衰竭与器官障碍

3. 血栓性疾病的实验诊断

存在血栓形成高危因素

具有血栓形成及栓塞的症状和体征

进行实验室影像学检查

血栓性疾病临床干预的重点在于明确病因和早期诊断！→针对人群、诊断试验、合适时间

第二节 血栓与止血实验检测

一、初期止血试验

1. 出血时间（bleeding time, BT）

1) 原理：是指将皮肤刺破后，让血液自然流出到自然停止所需的时间，反映血小板的数量与功能，血管壁的通透性和脆性变化。

2) 参考范围：测定器法 4.8-9.0min，>9min 为延长。

3) 临床意义：延长见于

① 血小板数量明显减少或功能异常

② 严重缺乏血浆某些凝血因子

③ 血管异常，如遗传性出血性毛细血管扩张症

④ 药物干扰，如阿司匹林，肝素和溶栓药等

2. 血小板功能的检测

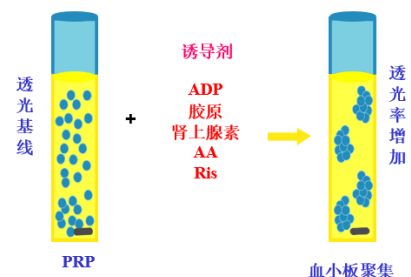
1) 血小板聚集试验（platelet aggregation test, PAgT）

a) 检测方法：光学比浊法（LTA）是以往最广泛应用的传统方法。

b) 原理：在富血小板血浆（PRP）加入诱导剂后，血小板发生聚集，其血浆浊度减低，透光度增加，通过光浊度的变化计算出血小板的聚集率。

c) 参考范围：**聚集率为 55-90%**

d) 临床意义



血小板聚集率	ADP	胶原	肾上腺素	AA	Ris
血小板无力症GP	↓	↓	↓	↓	正常
巨血小板综合征BSS	正常	正常	正常	正常	↓
储存池缺陷症 (致密颗粒)	↓	正常	正常	正常	正常
血小板AA代谢缺陷症	↓	不聚	不聚	不聚	——
血小板减少的血液病	↓	↓	↓	↓	——
药物的影响	↓ 氯吡格雷	——	——	↓ 阿司匹林	——
血栓前状态和血栓病	↑	↑	↑	↑	——

2) 血小板 AA 代谢与释放功能试验

血栓前状态与血栓病：血小板在体内活化，AA 代谢与释放反应增强（TXB₂、β-TG、血浆 P-选择素和尿液 11-DH-TXB₂）；

急性脑梗或其它动脉血栓栓塞：β-TG 可增高 6-10 倍

3) 血块收缩试验

单位体积的血液在一定时间内凝固后所析出的血清量，可反映血小板的收缩功能。血小板无力症的血块收缩率显著降低。

3. 血管内皮细胞（EC）功能试验

血管 EC 合成释放血管性血友病因子 vWF、前列环素 PGI₂ 和血栓调节蛋白 TM 等促凝和抗栓物质。

1) vWF 检测

血浆 vWF 抗原与活性检测

功能分析：瑞斯托霉素辅因子（vWF : RC）、瑞斯托霉素诱导血小板聚集试验（RIPA）、胶原结合和 FVIII 结合试验

多聚体分析和基因检测

2) PGI₂ 代谢产物检测：6-keto-PGF_{1α}

3) TM 检测

临床意义：

a) vWF 质或量的缺陷，见于遗传性和获得性 vWD

b) PGI₂ 代谢产物减低见于血栓性疾病

c) TM 的浓度可反映血管内皮的完整性，增高见于糖尿病、DIC、TTP 等

临床评价：

a) VWF: Ag 检测常与 FVIII、IX、XI 的缺陷同时存在

b) vWD 分三型：1 型为数量部分缺陷，2 型为质量异常，3 型为严重缺乏

c) 是一种急性时相蛋白，在类风湿疾病、血管炎、恶性肿瘤、器官移植后、大手术后常增高

4. 血小板膜糖蛋白（glycoprotein, GP）

1) 质膜糖蛋白：

GPIb/IX/V（CD42）

GPIIb/IIIa（CD41/CD61）

静止时 95-99%

2) 颗粒膜糖蛋白：CD62p（P-选择素）和 CD63，静止时<2%

3) 临床意义

巨血小板综合征时 GPIb/IX/V 减少或缺如；

血小板无力症时 GPIIb/IIIa 减低或异常。

血栓前状态与血栓病时 CD62p 或 CD63 表达增加。

5. 血小板自身抗体检测

包括血小板相关免疫球蛋白 (PAIg) 和血小板特异性自身抗体
检测方法: ELISA 或 MAIPA (单克隆抗体血小板抗原固定试验)

临床意义:

- 1) 血小板特异性自身抗体的检测
 - a) 用于 ITP 和 SLE 的辅助性诊断
 - b) 用于 ITP 患者疗效和预后判断
- 2) PAlg 增高见于各种原因引起的免疫性血小板减少, 敏感性高, 特异性较差。

二、凝血试验

1. 血浆凝血酶原时间测定 (prothrombin time, PT)

在被检血浆中加入 Ca^{2+} 和组织凝血活酶 (外源凝血)

参考区间:

- 1) 凝血酶原时间(PT) **11-13 秒** (>3S 有意义)
- 2) 凝血酶原比值(PTR) **0.86-1.15**
- 3) 国际标准化比值(INR) 即 PTR^{ISI} 为 **0.9-1.3**

临床意义:

- 1) 延长见于先天性和获得性因子 7, 10, 5, 2, 1 缺乏, 后者常见于严重肝病, DIC 和维生素 K 缺乏。
- 2) 缩短见于血液处于高凝状态
- 3) **口服华法林的首选监测指标: INR 2.0-3.0 (国人 1.8-2.5)**

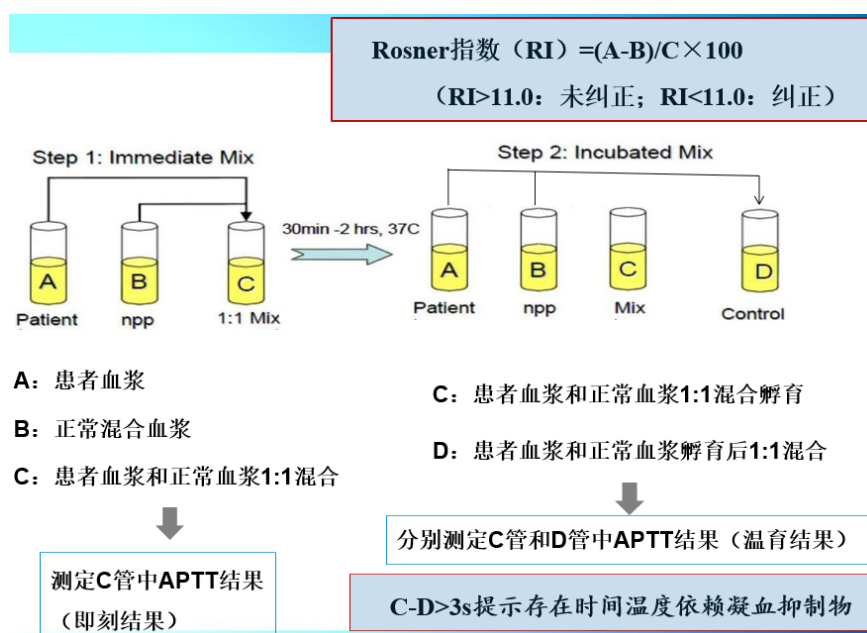
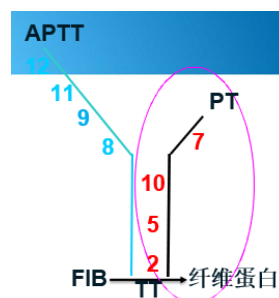
2. 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)

在被检血浆中加入 Ca^{2+} 和 APTT 试剂 (内源凝血)

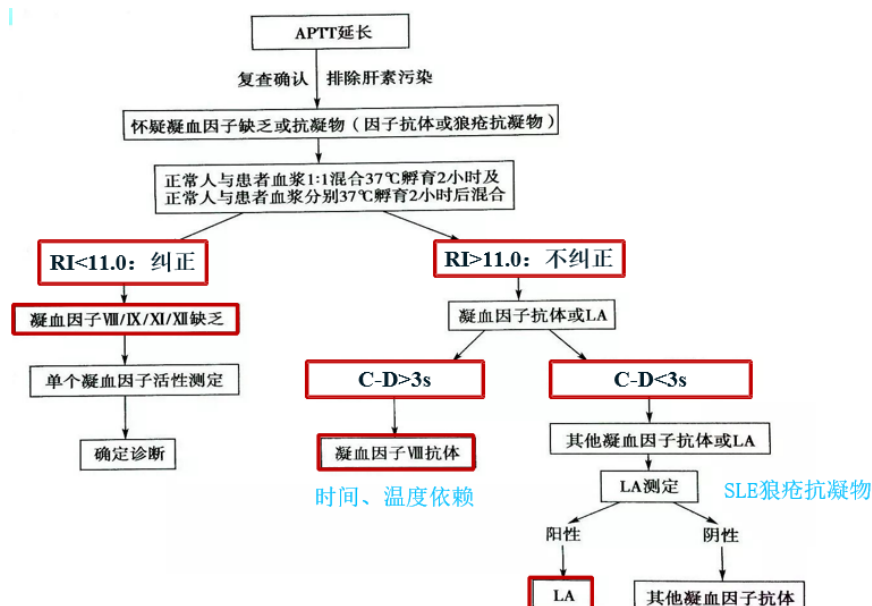
参考区间: **26 ~ 36s (仪器法)**

临床意义: **>10s 有意义**

- 1) 延长见于因子 8、9、11、12 缺乏及它们的抑制物增多
 - 2) 监测 uFH 和狼疮抗凝物的常用试验
 - 3) 缩短见于血栓性疾病和血栓前状态
- APTT 延长纠正试验 (纠正: 可能有凝血因子缺乏; 未纠正: 可能存在抗凝物质)



➤ 如何解读结果？



3. 血浆纤维蛋白原测定 (fibrinogen, FIB)

在受检血浆中加入过量凝血酶,使血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白,通过比浊原理计算 FIB 的浓度。

参考范围: WHO 推荐 Clauss 法: **2.0~4.0g/L**

临床意义:

- 1) 增高见于急性心肌梗死,糖尿病,妊娠高血压综合征,急性肾炎,多发性骨髓瘤,休克,急性感染,大手术后,恶性肿瘤等。
- 2) 减低见于 DIC 消耗性低凝期及纤溶期,原发性纤溶症,重症肝炎,肝硬化等。

4. 血浆单个凝血因子促凝活性检测

检测方法: 乏因子血浆纠正法 (全自动凝血分析仪)

临床意义:

- 1) 内源凝血因子活性减低见于
 - FVIII:C 减低见于血友病甲、VWD、FVIII抗体
 - FIX:C 减低见于血友病乙
 - FXI:C 与 FXII:C 减低见于因子XI、XII缺乏症
- 2) 外源凝血因子活性减低
 - 先天性因子II、V、VII和X因子缺乏
 - 肝脏疾病,维生素K缺乏,DIC和口服抗凝剂等
- 3) 凝血因子活性增高时见于血栓前状态和血栓性疾病

三、抗凝血试验

1. 凝血酶时间 (thrombin clotting time, TT)

在受检血浆中加入“标准化”凝血酶溶液

参考区间: 正常为 **16~18s (>3s 有意义)**

临床意义:

- 1) 延长见于抗凝血酶物质增多; 低(无)纤维蛋白原血症。
- 2) TT 纠正试验 就是在 TT 延长的血浆中加入少量甲苯胺蓝,若
- 3) TT 正常或缩短,证明有类肝素物质或肝素增多。

2. 血浆抗凝血酶活性测定 (AT:A)

抗凝血酶（AT）是目前已明确的体内最重要的生理性抗凝物质，主要在肝脏合成，能显著抑制凝血酶的活性（TAT）。在肝素存在时，AT 抑制凝血酶的活性明显增强。

参考区间：**AT:A 80%-120 %**（发色底物法）

临床意义：

- 1) 增高见于血友病、白血病和再生障碍性贫血的出血期；
- 2) 减低见于先天性和获得性 AT 缺乏症，后者见于血栓前状态和血栓性疾病，肝脏疾病和 DIC 等。

3. 血浆蛋白 C 和蛋白 S 抗原

蛋白质 C 系统可灭活 FVa 和 FVIII a,蛋白质 S 是活化蛋白质 C 的辅因子,使蛋白质 C 活性大大增强,PC 与 PS 缺陷时血栓发生的危险显著增高

参考区间：PC:A 70-140%；PS: A 65-140%

临床意义：降低见于先天性或获得性 PC 或 PS 缺乏症，后者见于 DIC、肝病、术后、Vit.K 缺乏症和口服抗凝药等。

4. 活化蛋白 C 抵抗试验

在正常血浆中加入活化蛋白质 C，可灭活 FVa 和 FVIII a，APTT 延长，如果 APTT 不延长，称为活化蛋白质 C 抵抗（APCR）。

原因：

- 1) FVa 和 FVIII a 结构异常
- 2) 存在 APC 抗体或抑制物
- 3) 蛋白 S 缺乏

5. 肝素定量测定（包括 UFH 和 LMWH）

UFH 通过与 AT 结合灭活凝血酶的活性,LMWH 则主要灭活 FXa 的功能。

参考区间：UFH:0.005-0.1IU/mL; LMWH 的浓度为 0

临床意义：

- 1) 肝素治疗监测
 - a) UFH:防治血栓病和血液透析时，合理值为 **0.2-0.4IU/mL**
 - b) LMWH:抗 FXa **0.5-1.5IU/mL**
- 2) 肝素样抗凝物和口服抗凝剂检测：直接检测抗 FXa

6. 狼疮抗凝物检测（lupus anticoagulant , LAC）

是抗磷脂抗体，存在于自身免疫性疾病和肿瘤患者血液中

- 1) 干扰依赖磷脂的凝血反应，**APTT 延长**；
- 2) 与磷脂蛋白的复合物可干扰 TM 与凝血酶结合，抑制 PC 的活化，使血液处于**高凝状态**；
- 3) 增强血小板聚集和抑制纤溶活性，**易出现血栓**。

结果：血浆中 LAC 为阴性

临床意义：阳性见于自身免疫性疾病（如 SLE）、病毒感染、MPN、自发性流产等，常伴有 APTT 延长。

7. 血浆凝血因子抑制物检测

又称因子抑制物（Factor Inhibitor, FI）是机体凝血因子的抗体，正常情况下为阴性。

临床意义：**因子VIII抑制物多见**，见于反复输血和甲型血友病，也见于自身免疫性疾病和妊娠期间。

8. 血浆凝血酶-抗凝血酶复合物测定（TAT）

凝血酶与抗凝血酶 1:1 结合，生成无活性的凝血酶-抗凝血酶复合物，从而调整凝血反应强度。

临床意义：**增高**见于血液呈高凝状态，见于血栓性疾病，是一个敏感性和特异性较好的指标。

四、纤维蛋白溶解功能试验

1. 血浆纤维蛋白（原）降解产物测定（fibrin (ogen) degradation products, FDPs）

是纤溶酶降解纤维蛋白原和纤维蛋白的一组片段，纤溶酶作用的底物不同，产生 FDP 也不同。

参考区间：**血浆 FDP<5mg/L**

临床意义：

- 1) DIC 时显著增高>20mg/L，是其诊断试验之一；
- 2) 肺梗死，DVT，溶栓治疗，白血病，原发性纤溶亢进和溶栓时显著升高>40mg/L；
- 3) 一些恶性肿瘤，肝脏疾病，肾脏疾病，感染和术后等可见轻度升高约 20-40mg/L。

2. 血浆 D-二聚体测定（D-dimer, DD）***

D-二聚体是交联纤维蛋白降解产物,是体内活动性血栓形成和继发纤溶亢进的分子标志物。

参考区间：血浆 D-dimer : **<0.5mg/L**

临床意义：

- 1) 排除诊断和监测血栓病
 - a) 排除静脉血栓栓塞性疾病：**D-D <0.5mg/L 是排除深静脉血栓 DVT 和肺栓塞 PE 的重要试验；**
 - b) DIC 的诊断与治疗监测；
 - c) 其他伴有血液高凝状态的疾病，轻度增高。

2) 鉴别原发性与继发性纤溶亢进

3. 血浆组织型纤溶酶原激活物及其抑制物检测

t-PA 和 PAI 多以复合物形式存在，从而稳定纤溶活性，前者增高后者减低有出血风险，反之有血栓风险。

4. 血浆纤溶抑制物检测

α_2 -AP 增高见于静脉或动脉血栓，减低见于肝脏疾病、DIC、外科大手术和溶栓治疗。

PAP（纤溶酶与 α_2 -AP 复合物） 明显增高见于 DIC 早期，血栓性疾病。

五、血液粘度检测

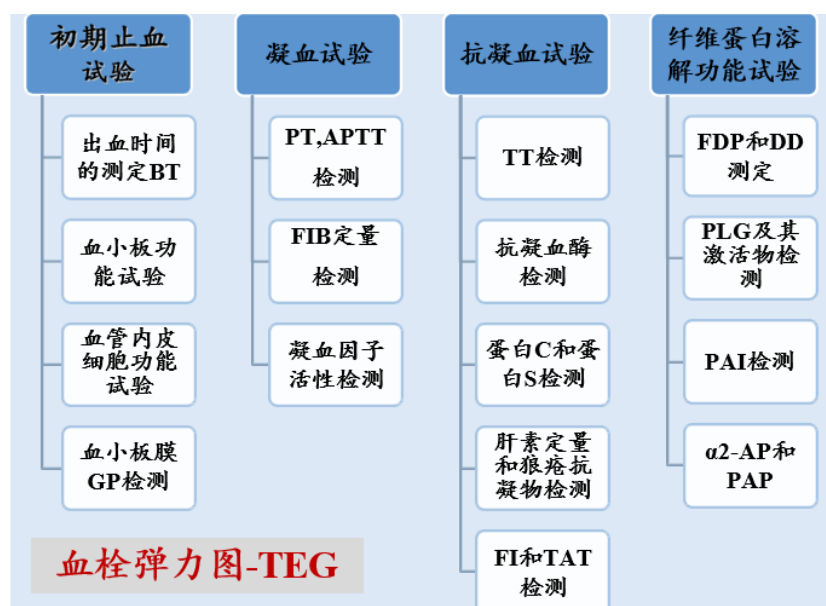
1. 全血黏度：血液流动时所受切应力与切变率的比值，是血液流变特性的生理参数。

临床意义：

- 1) 升高见于冠心病、心肌梗死、高血压、糖尿病、红细胞和血小板增多症，异常球蛋白血症、高纤维蛋白血症等；
- 2) 减低见于各类贫血。

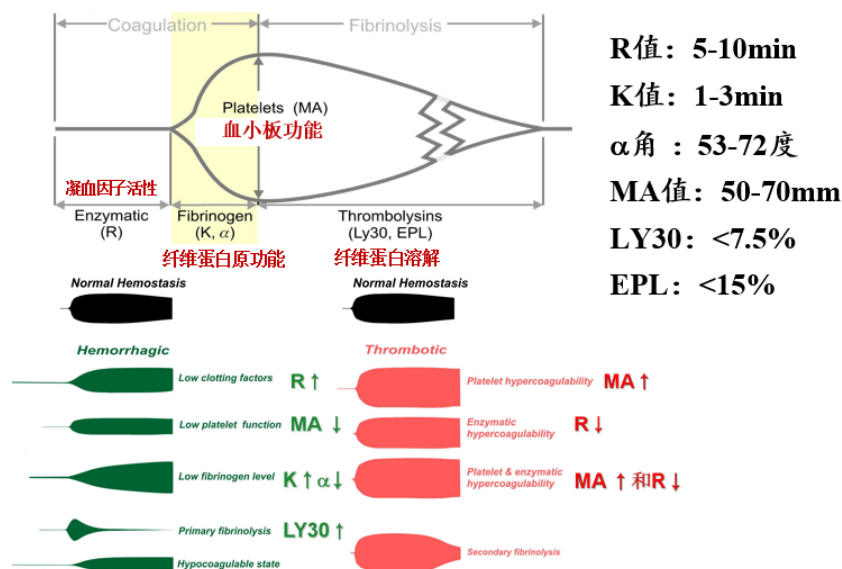
2. 血浆黏度：取决于血浆蛋白，尤其纤维蛋白原、脂蛋白和球蛋白等大分子蛋白浓度。

止凝血相关实验室检测项目总结



六、血栓弹力图 TEG 的检测（Maybe~不重要）

1. TEG（Thrombelastography）为**全血检测方法**。通过加入激活剂和诱导剂激活凝血途径。
2. 经过激活的标本置于恒温杯后启动计时，以每 9 秒一周的速度匀速转动，当血凝块开始形成后，标本中金属探针受到血凝块切应力的作用切割磁场，从而产生电流，电流通过传感器转换成数字信号，形成 TEG 曲线。
3. 新的细胞学机制，进一步强调了血小板的作用
4. TEG 主要参数及图形解析



5. TEG 临床应用

- 1) 评估机体凝血的全部过程
- 2) 血小板图检测于抗血小板药物评估
- 3) 分析出血原因并指导成分输血
- 4) 肝素酶可以检测出体内留存的肝素
- 5) 协助临床诊断 DIC

第三节 常见出血病与血栓病的实验诊断

一、出血病的实验室检查与临床应用

1. 检测项目的选择

- 1) 初期止血缺陷筛查试验的应用：是指血管壁和血小板缺陷所致的出血性疾病

试 验	病 因	疾 病
BT正常 PLT正常	单纯血管壁通透性和(或)脆性增加所致的紫癜	过敏性紫癜，单纯性紫癜和其他血管性紫癜等
BT延长 PLT减少	血小板数量减少所致的血小板减少症	原发性或继发性血小板减少症，ITP
BT延长 PLT增多	血小板数量增多所致的血小板增多症	原发性或反应性血小板增多症
BT延长 PLT正常	血小板功能异常或某些凝血因子缺乏所致的出血性疾病	血小板无力症，储存池病，低(无)纤维蛋白原血症，vWD等

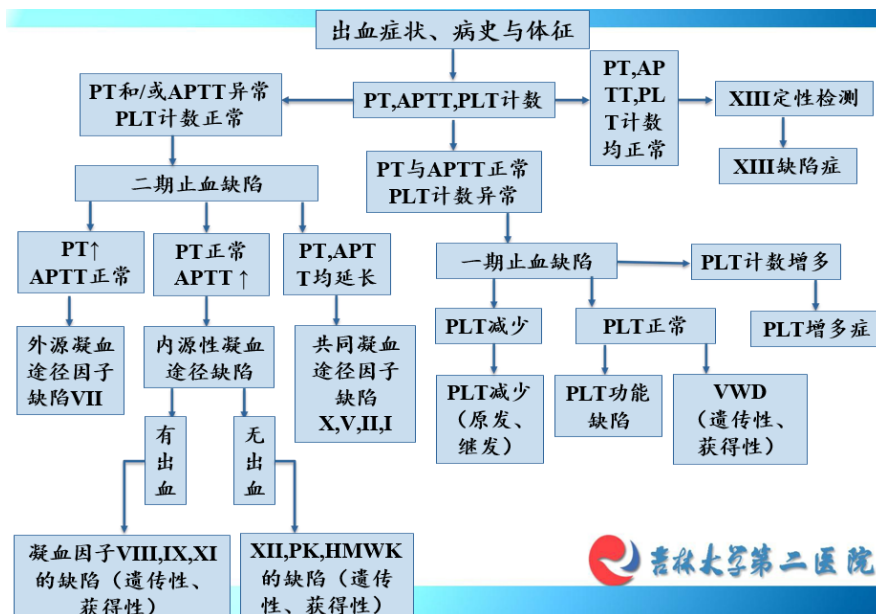
- 2) 二期止血缺陷筛查试验的应用：指凝血因子缺陷或病理性抗凝物质存在所致的出血性疾病

试 验	病 因	疾 病
APTT正常 PT正常	仅见于遗传性和获得性因子XIII缺乏症	严重肝病,肝肿瘤,恶性淋巴瘤,白血病,抗XIII抗体
APTT延长 PT正常	内源性凝血途径缺陷、肝素抗凝治疗	血友病A,B,因子XI缺乏症, VIII因子抗体存在
APTT正常 PT延长	外源性凝血途径缺陷、华法林等抗凝治疗	遗传性或获得性因子VII缺陷症
APTT延长 PT延长	共同凝血途径缺陷所引起的出血疾病	遗传性和获得性因子X,V,II和Fg缺乏症

- 3) 纤溶活性亢进性出血筛查试验：是指 Fb（g）或某些凝血因子被纤溶酶降解所引起的出血，选用 FDPs 和 D-D 作为筛选试验

试 验	病 因	疾 病
FDP正常 DD正常	纤溶活性正常	出血症状可能与原发性或继发性纤溶无关
FDP阳性 DD阴性	原发性纤溶	肝病、术后大出血、重症DIC、纤溶初期、类风湿关节炎等
FDP阴性 DD阳性	继发性纤溶 FDP假阴性	见于DIC、静脉血栓、动脉血栓和溶栓治疗等
FDP阳性 DD阳性	继发性纤溶	见于DIC和溶栓治疗

- 4) 凝血功能障碍疾病的实验室分析路径



2. 临床应用

- 1) 原发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，特异性自身抗体致敏的血小板被单核巨噬细胞吞噬破坏，引起血小板减少。

临床特征：以皮肤、粘膜出血为主，严重时内脏、颅内出血

实验诊断：

- ① PLT 明显减少（**连续两次检测**）伴有形态学的改变
 - ② 骨髓巨核细胞正常或增多，伴有成熟障碍
骨髓像特点：巨核细胞形态数量出现异常改变，数量明显增多，伴有成熟障碍；幼稚巨核细胞出现内外浆和伪足，核浆发育不平衡；成熟巨核细胞产板障碍；血小板大小不等，易见大或巨血小板。（可直接诊断）
 - ③ 血小板自身抗体阳性
 - ④ 排除其他继发性血小板减少症
 - ⑤ 血小板生成素（TPO）水平正常，用于与其他血液病血小板减少的鉴别。
- 2) 肝病出血
- ① PLT 中度减少，伴有功能的减低；
 - ② 凝血和抗凝物质合成减少，导致平衡失调；
 - ③ 严重肝病并发原发性纤溶亢进或 DIC；
 - ④ 循环抗凝物和 FDP 增多
 - ✓ 肝病患者的止凝血特征
 - A) 血小板减少伴有功能的减低
 TPO 的合成减低，影响骨髓巨核细胞系统的分化；
 脾功能亢进，血小板异常分布；
 肝硬化时抗血小板抗体增多，血小板破坏过多；
ADAMTS13 含量减低，降低了 VWF 的裂解。
 - B) 凝血因子与抗凝物质的合成减少
 FV、VII、IX、X、XII 和凝血酶原的合成减低，尤其维生素 K 依赖的凝血因子的活性明显减低；**FVIII 的含量和活性增高。**
 纤维蛋白原生成减低；
 抗凝物蛋白 C、蛋白 S、和抗凝血酶的生成减少。
 - C) 纤溶与抗纤溶物质的减少
 t-PA 的水平增高， α 2-抗纤溶酶、TAFI 和 XIII 的水平降低；
 纤溶酶原和 PAI-1 的合成减低。
 - ✓ 肝病患者的“止血再平衡”
 - A) 削弱凝血因素
 血小板减少、功能减低；凝血因子的合成减低；纤维蛋白原质和量的异常
 - B) 促进凝血因素
 ADAMTS13 降低，VWF 升高；FVIII 的升高；抗凝物的减低
 - C) 促进纤溶因素
 t-PA 的升高； α 2-抗纤溶酶降低；TAFI 的合成减少
 - D) 削弱纤溶因素
 纤溶酶原；PAI-1 的升高
 - ✓ 肝硬化患者的止凝血特征
 - A) **出血因素：**门脉高压，感染和肾功能衰竭，血小板功能减低和纤溶功能增强。
 - B) 在稳定型肝硬化中，PC 的减低使得止凝血重新再平衡。
 - C) **血栓因素：**FVIII 和 vWF 活性升高；门脉高压引起血流速度减慢；血管内皮的损伤。
- 3) 维生素 K 依赖凝血因子缺乏症
 凝血因子 II, **VII**, IX, X 的合成减少，以 PT 延长最明显；如肝病所致，伴有 FIB 的减低和血小板的减少。
- 4) 肝素抗凝物质增多

主要抑制凝血因子VIII,IX,X和V的活性;TT检测结果延长,同时可被甲苯胺蓝纠正;PT和APTT也延长。

5) 血小板无力症 (Glanzmann thrombasthenia, GT)

是一种遗传性血小板功能缺陷中最常见的疾病,血小板膜糖蛋白 IIb-IIIa 基因缺陷,导致分子数量减少或结构异常,引起血小板聚集功能不良的一类出血性疾病。

临床特征: 自幼多见皮肤、粘膜中到重度出血为主,手术出血难止,女性月经或分娩出血过多。

实验诊断:

- ① BT 正常,plt 计数可正常,分散不聚集;
- ② 血小板聚集功能明显减低;
- ③ 血小板膜 GPIIb/IIIa 定量分析和相关基因检测是确诊试验;
- ④ 获得性 GT 见于 MM, AML-M₃, MDS 等;

6) 血管性血友病 (von Willebrand disease, VWD)

由 vWF 基因突变所致 vWF 质或(和)量异常所引起的一种遗传性出血病,是常染色体隐性或显性遗传疾病。

临床特征: 以反复皮肤、黏膜出血为主,很少有关节腔和肌肉群等深部组织出血。

实验诊断:

- ① 筛选试验: PLT 正常,BT 和(或)APTT 延长;
- ② 以 FVIII: C 检测, vWF: Ag、vWF: RC 和 vWF 多聚体分析为确证试验。

分型: 1 型, 2 型 (2A、2B、2M、2N), 3 型

- a) 1 型为 vWF **数量部分缺陷**, 轻度或中度出血, 约 75%。
- b) 2 型为 vWF **质量异常**, 约占 20-30%, 按照病理机制分为:
 - 2A 亚型, vWF 二聚化和多聚化障碍, 或对 ADAMTS13 敏感导致 vWF 降解速度加快;
 - 2B 亚型, A1 区 vWF 与血小板 GPIb 亲和力增强, 导致血小板减少, 大分子 vWF 多聚体缺失;
 - 2M 亚型, vWF 分子与血小板 GPIb 亲和力降低, vWF 多聚体结构正常;
 - 2N 亚型, vWF 与 FVIII 结合力下降, 导致 FVIII 活性降低。(区分甲型血友病, FVIII 缺陷)
- c) 3 型为 vWF **缺乏**, 出血较重, 部分出现关节积血和肌肉血肿, 严重出现内脏出血, 约占 5%。

7) 血友病 (hemophilia)

是一组遗传性 FVIII和 FIX基因缺陷导致凝血功能障碍的出血性疾病。

临床特征: 自发性或者轻微外伤后出血难止, 发生在负重的大关节腔内和肌肉群内。

实验诊断:

- ① 筛查试验: APTT 延长, PT 正常
- ② 确证试验: FVIII和 FIX抗原和活性的检测
- ③ 排除试验: vWF 的相关检查; FVIII和 FIX抑制物的检测
- ④ 携带者和产前诊断
- ⑤ 基因诊断: FVIII 基因全长 186kb, 定位于 Xq28, 主要出现基因点突变、缺失、插入和倒位等。

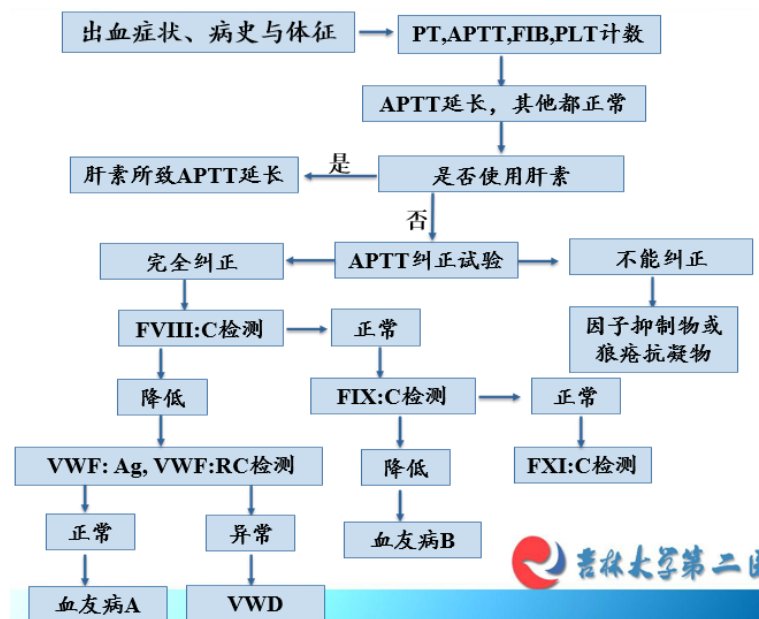
➤ FVIII 基因内含子 22 倒位

临床表现: 自幼异常出血, 膝关节异常出血严重伴有关节畸形。

实验室检查:

- ① PT 正常, APTT 延长;
- ② FVIII: C < 5%;
- ③ 基因检测 F8 内含子 22 倒位阳性;
- ④ 其他凝血因子及 VWF: Ag 检测正常。

➤ 血友病的实验室分析路径



二、血栓病的实验室检查与临床应用

1. 抗磷脂抗体综合征 (anti cardiolipin antibody syndrome, APS)

定义：是由一组作用于磷脂和/或磷脂结合蛋白的抗磷脂抗体介导的，以动、静脉血栓形成和病理妊娠为特点的自身免疫性疾病，且患者血浆中存在抗磷脂-蛋白自身抗体。

种类：

- 1) 抗心磷脂抗体 (ACAs)
- 2) 抗 $\beta 2$ -糖蛋白 I 抗体 (抗 $\beta 2$ -GPI)
- 3) 狼疮抗凝物 (LA)

临床特征：

- 1) 血管栓塞：≥1 处影像学已证实的动、静脉血栓
- 2) 与妊娠有关的疾病：
 - ① 一次以上不明原因的胎儿死亡
 - ② 一次以上严重子痫或胎盘功能不全导致的新生儿早产
 - ③ 三次以上不明原因的习惯流产

实验诊断：抗心磷脂抗体连续 2 次或以上阳性,间隔 12 周

- 1) ACAs (IgG 与 IgM) 检测阳性 (较敏感, 特异性差)
- 2) 抗 $\beta 2$ -GPI (IgG 与 IgM) 检测阳性 (特异性高, 敏感性差)
- 3) 狼疮抗凝物 LA 检测阳性

APS 诊断标准：1 个临床特征+1 个实验室诊断指标

2. 深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)

临床特征：

- 1) DVT：表现为患肢疼痛,疼痛和浅静脉曲张。
- 2) PE：表现为呼吸困难,胸痛,咳血甚至猝死。

实验诊断：

- ① D-二聚体检测值<0.5mg/L 是排除 DVT 和 PE 的重要指标；
- ① 动脉血气分析：PE 时出现低氧血症

3. 弥漫性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)

是由多种致病因素导致全身微血管内微血栓的形成,消耗了大量的血小板和凝血因子,并引起继发性纤溶亢进,造成血栓-出血综合症。

实验诊断标准: 同时有三项以上异常

- ①Plt 进行性下降 $<100\times 10^9/L$ (白血病、肝病 $<50\times 10^9/L$)
- ②血浆 FIB 含量 $<1.5g/L$ (肝病 $<1.0g/L$,白血病 $<1.8g/L$)或 $>4.0g/L$,或呈进行性下降
- ③FDP $>20mg/L$,DD 增高
- ④PT 缩短或延长 3 秒以上(肝病 >5 秒), APTT 延长或缩短 10 秒以上。

4. 易栓症

指存在抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等遗传性或获得性缺陷,或者存在获得性危险因素而具有高血栓栓塞的倾向。

临床特征:表现为反复发生的静脉血栓栓塞症

分类:(AT、PC、PS 的遗传性缺陷是亚洲人群易栓症的重要原因)

1) 遗传性易栓症

蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶基因缺陷
FV 基因 Leiden 突变,凝血酶原基因
G20210A 突变
代谢缺陷(Hhcy)
FVIII、IX、XI 水平升高

2) 获得性易栓症

见于肿瘤、抗磷脂抗体综合征、肝脏疾病、肾病综合征及系统性红斑狼疮

三、抗栓与溶栓治疗的实验监测

1. 抗血小板治疗的监测

- ① 血小板计数 Plt;
- ② 血小板聚集试验(PAgT):结果降至治疗前的 40-50%;
- ③ 血小板图检测:计算未被激活血小板所占比例,即药物对血小板的抑制率。(ADP 抑制率 $>30\%$,AA 抑制率 $>50\%$)

2. 应用肝素的监测

1) uFH:

- ①APTT 测定值维持在参考范围 **1.5-2.5 倍**可获得最佳抗凝疗效
- ②血浆 uFH 的浓度维持在 **0.2-0.5U/L**
- ③活化的凝血时间(ACT)参考范围为 60-120s,治疗安全有效值为 300-350s,适于大剂量肝素的监测;
- ④血小板值应维持在 **$100-300\times 10^9/L$**

2) LMWH:预防用药 Xa 活性维持在 **0.2-0.4AFXaIU/ml** 为宜

- 3) 由于肝素抗凝需依赖 AT,故需在应用肝素的过程中测定血浆 AT 活性。参考范围为 80%-120%,
低于 70%时肝素抗凝作用降低,低于 30%时肝素失效。

3. 口服抗凝剂的监测

华法林为香豆素类口服抗凝剂,主要拮抗 Vitk 的作用从而减少凝血因子 II, VII, IX, X 的合成, INR 值 2.0-3.0。

新型口服抗凝剂针对因子 II 和 X 的活化直接起到抑制作用,其中 APTT 对达比加群血药浓度变化敏感,抗-Xa 用来监测利伐沙班的疗效。

4. 溶栓治疗的监测

以下检测指标可视为溶栓剂量较安全的范围:

聚集率	评价	风险评估
0-20%	抑制极佳	血栓风险小于出血风险,维持当前治疗策略,监控出血风险
21-40%	显著抑制	
41-60%	中等抑制	高血栓风险患者还有形成血栓可能,血栓与出血风险并存,需要结合临床调整治疗策略
61-80%	轻度抑制	
$>81\%$	无抑制	血栓风险大于出血风险,抗血小板药物反应低下或治疗无效

- ①当纤维蛋白原 Fg 为 **1.2-1.5g/L**;
 - ②凝血酶时间 TT 在正常对照的 **1.5-2.5 倍**;
 - ③纤维蛋白(原)降解产物 FDP 在 **300-400mg/L**。
- D-D 为交联纤维蛋白被纤溶酶降解的标志物, 在溶栓药物治疗后 1h 即可迅速增高, 4h 后更高, 24h 仍可高于用药前水平。

思考题

1. 什么是初期止血和二期止血缺陷? 各自特点有哪些?
2. 引起出血性疾病的原因有哪些?
3. 血小板功能试验有哪些? 主要临床应用是什么?
4. 反映血管内皮功能及损伤的物质及临床应用?
5. PT 检测参考值、常用指标及临床意义?
6. APPT 检测参考值及临床意义?
7. 血栓弹力图检测的主要指标与临床应用?
8. 什么是初期止血缺陷, 筛查实验的临床意义?
9. 什么是二期止血缺陷, 筛查实验的临床意义?
10. 血友病的实验室诊断指标有哪些?
11. 抗磷脂综合征常用实验室指标有哪些?
12. DIC 诊断的常用实验室指标有哪些? 如何变化?
13. 抗栓与抗凝、溶栓药物常用实验室指标有哪些? 控制范围?