

什么是遗传性血小板功能障碍性疾病 (INHERITED PLATELET FUNCTION DISORDERS)?



WFH

50

YEARS OF ADVANCING
TREATMENT FOR ALL

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
Federación Mundial de Hemofilia

世界血友病联盟(WFH)出版。

© 世界血友病联盟，2012

本文件由世界血友病联盟 (WFH) 撰写，并经艾米·夏皮罗博士 (Dr. Amy Shapiro) 和WFH下属的血管性血友病及罕见出血性疾病委员会 (von Willebrand disease and rare bleeding disorders committee) 的成员审阅。WFH感谢潘文钊、杨仁池和陆冠雄三位医生对此翻译所做的校审工作。

WFH鼓励血友病/出血性疾病非营利性组织分发WFH的出版物用于教育目的。

如需获得翻印、再分发、或翻译本出版物的许可，请通过下列地址联系联络部 (Communications Department)。

也可通过下列联系方式获得额外印刷版：

World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

E-mail: wfh@wfh.org

世界血友病联盟不从事医学实践活动，而且无论何种情况都不会为具体的个人推荐特定的治疗。用药时间表和其它治疗方案将不断接受修改，不断验证新的副作用。WFH从未明示或暗示本出版物中的药物剂量或其它治疗建议是正确的。因此，在使用本出版物提及的任何药物之前，强烈建议个人寻求医疗顾问的建议和/或参阅制药公司提供的纸质用法说明书。世界血友病联盟不推荐特定的治疗产品或制造商；如本出版物提及某个产品名称，并不代表WFH推荐该产品。

内容

前言	2
巨大血小板综合征 (Bernard-Soulier Syndrome).....	5
血小板无力症 (Glanzmann Thrombasthenia)	8
贮积池疾病 (Storage Pool Disorders).....	11
治疗产品	14
遗传性血小板功能障碍性疾病患者须知	16

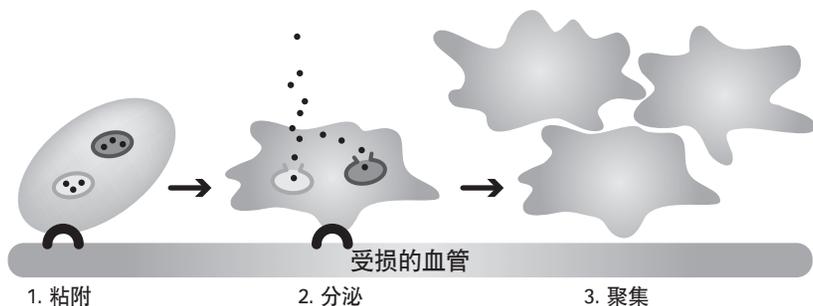
前言

什么是血小板?

血小板是血液循环中的小细胞。它们在血凝块的形成和受损血管的修复中发挥重要作用。当血管受伤时，血小板通过形成所谓的血小板栓子 (platelet plug) 开始止血过程。这个过程分为三个阶段：

1. **粘附**: 血小板粘附到受损区域并沿着血管的表面蔓延而阻止出血。
2. **分泌**: 在粘附的过程中，血小板被“激活”，其内部被称为颗粒的小囊会释放出化学信号物质。
3. **聚集**: 这些化学物质吸引其他血小板到损伤的部位，他们聚集在一起，形成血小板栓子。

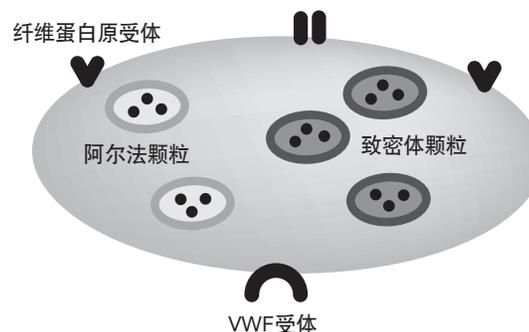
图 1. 血小板激活的三个阶段



一旦形成了血小板栓子，其他被称为凝血因子的蛋白质就会被招集到损伤部位。这些凝血因子在血小板表面合作，形成名为纤维蛋白凝块的网状结构，从而加强血小板栓子的强度。

血小板有几个重要的组成成分，如各种受体和颗粒，这些成分对凝血过程至关重要。

图 2. 一个携带表面受体和颗粒的血小板



受体

受体是血小板表面的蛋白质，帮助血小板与其他血细胞或物质相互作用，并作出回应。

颗粒

颗粒是血小板内部的小囊，里面储存有功能非常重要的蛋白质和其他化学物质。颗粒内容物在血小板激活的分泌阶段被释出，它们作为化学信号召集更多的血小板和其他细胞到损伤部位以阻止出血。

血小板内有两种颗粒：阿尔法颗粒 (alpha granule) 和致密体颗粒 (dense granule)。两种颗粒内含有不同的化学物质，它们以不同的方式止血。

什么是血小板功能障碍性疾病?

血小板功能障碍是指血小板处于某种不能正常工作的状态。由于不能正确地形成血小板栓子，出血的持续时间会超过正常，因此有血小板功能障碍性疾病的人具有瘀青或出血倾向。血小板本身的异常，某个受体或颗粒的异常都可能造成血小板功能障碍。

血小板功能障碍性疾病分为遗传性 (即由父母传给子女) 和获得性。这本小册子的内容是关于遗传性血小板功能障碍性疾病。

巨大血小板综合征 (Bernard-Soulier Syndrome)

巨大血小板综合征是一种遗传性血小板功能障碍性疾病，是由血管性血友病因子 (von Willebrand factor, VWF; 见图 2) 的受体异常引起的疾病。这种受体也被称为 GpIb/V/IX 受体。受体是血小板表面的蛋白质，帮助血小板与其他血细胞或物质相互作用并作出回应。由于VWF受体缺失或不能正常工作，血小板无法像正常一样粘附到受伤的血管壁，因此很难形成正常的血凝块。

巨大血小板综合征是一种常染色体隐性遗传疾病，也就是说，父母双方都携带一种遗传变异 (他们自己通常不发病)，并将这种变异的基因传递给他们的孩子。像许多常染色体隐性遗传疾病一样，这种疾病在世界上近亲结婚较为常见的地区发生率可能更高。男性和女性都有可能罹患巨大血小板综合征。

症状

巨大血小板综合征的症状因人而异。通常在童年时期就会发现患病的迹象。

巨大血小板综合征患者可能会出现：

- 容易发生瘀青
- 流鼻血 (鼻衄)
- 牙龈出血
- 经期持续或大量出血 (月经过多)，排卵期出血，或在分娩期间或分娩之后出血
- 外科手术，包皮环切术或牙科治疗期间或之后异常出血
- 比较少见的是，由肠道出血 (消化道出血) 引起的呕血或便血

因为有月经和分娩造成的出血风险，巨大血小板综合征可能会在女性中引起比男性更多的问题。

诊断

没有任何一种单一检验手段可以诊断所有的血小板功能障碍性疾病。对巨大血小板综合征的诊断需要仔细研究病史和一系列实验室检测，这些检测应当由出血性疾病治疗中心的专家执行。

在患有巨大血小板综合征的病人中：

- 出血时间 (bleeding time, 一项标准检测, 测量一个小伤口停止流血所需的时间) 超过正常。这项检测在幼童中可能难以执行, 在能够利用更特异检测的场所不太常用。
- 凝固时间 (closure time, 血液样本中形成血小板栓子所需的时间) 超过正常。这种筛选试验使用一种称为血小板功能分析仪 (PFA-100®) 的特殊仪器。
- 在显微镜下, 血小板看上去比正常大。
- 血小板的数量通常少于正常。
- 在一种称为瑞斯托霉素诱导血小板聚集 (ristocetin-induced platelet aggregation) 的实验室测试中, 血小板不能正常聚集。
- 特异的血液检验显示血小板表面的VWF受体 (Gp1b/V/IX) 数量减少或缺失。这是最确凿的诊断检测, 但并非哪里都能进行这种检验。

提示：某些测试并不是在所有的中心都可以进行。

在儿童中, 巨大血小板综合征有时被误诊为免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP), 这是一种获得性血小板疾病, 血小板数量少于正常。

治疗措施

大多数巨大血小板综合征患者在手术 (包括牙科治疗) 过程中或受伤及发生意外后都需要治疗。有些人会因为严重流鼻血而需要治疗。必要时, 对巨大血小板综合征可采用以下治疗方法：

- 抗纤溶药物 (antifibrinolytic drugs)
- 重组凝血因子VIIa (recombinant factor VIIa)
- 去氨加压素 (desmopressin)
- 纤维蛋白黏合剂 (fibrin sealants)
- 激素抑制疗法 (避孕药物) 和/或左炔诺孕酮宫内释放节育器/系统 (Mirena IUS, 曼月乐), 用于控制经期出血过多
- 必要时使用补铁剂治疗由于过度或长时间出血引起的贫血
- 出血严重时进行血小板输注

要了解详情, 请参阅第14页的**治疗产品**。

患有巨大血小板综合征的人不应服用阿司匹林 (Aspirin®), 非类固醇类消炎药, 如布洛芬 (ibuprofen) 和萘普生 (naproxen), 以及血液稀释剂, 因为这些药物会加重出血症状。

要了解更多有关出血性疾病患者不应使用的药物和草药的详细信息, 请访问WFH网站www.wfh.org。

血小板无力症 (Glanzmann Thrombasthenia)

血小板无力症是一种遗传性血小板功能障碍性疾病，由纤维蛋白原受体 (又称为 GPIIb/IIIa 受体；见图2) 的异常引起。受体是血小板表面的蛋白质，帮助血小板与其他血细胞或物质相互作用并作出回应。由于纤维蛋白原受体缺失或不能正常工作，受伤部位的血小板彼此互不吸附，因此难以形成正常的血凝块。

血小板无力症是一种常染色体隐性遗传疾病，也就是说，父母双方都携带一种遗传变异 (他们自己通常不发病)，并将这种变异的基因传递给他们的孩子。像许多常染色体隐性遗传疾病一样，这种疾病在世界上近亲结婚较为常见的地区发生率可能更高。男性和女性都可能罹患血小板无力症。

症状

血小板无力症的症状因人而异，从轻微症状到可能危及生命的大出血都可能发生。通常在童年时期就会发现患病的迹象。

血小板无力症患者可能会出现：

- 容易发生瘀青
- 流鼻血 (鼻衄)
- 牙龈出血
- 经期持续或大量出血 (月经过多)，排卵期出血，或在分娩期间或分娩之后出血
- 外科手术，包皮环切术或牙科治疗期间或之后异常出血
- 比较少见的是，由肠道出血 (消化道出血) 引起的呕血或便血，或泌尿生殖系统 (肾，输尿管，膀胱和尿道) 出血

因为有月经和分娩造成的出血风险，血小板无力症可能会在女性中引起比男性更多的问题。

诊断

没有任何一种单一检验手段可以诊断所有的血小板功能障碍性疾病。对血小板无力症的诊断需要仔细研究病史和一系列实验室检测，这些检测应当由出血性疾病治疗中心的专家执行。

在患有血小板无力症的病人中：

- 出血时间 (bleeding time, 一项标准检测，测量一个小伤口停止流血所需的时间) 超过正常。这项检测在幼童中可能难以执行，在能够利用更特异检测的场所不太常用。
- 凝固时间 (closure time, 血液样本中形成血小板栓子所需的时间) 超过正常。这种筛选试验使用一种称为血小板功能分析仪 (PFA-100®) 的特殊仪器。
- 在一系列称为血小板聚集试验的实验室检测中，几种通常能引起血小板聚集的化学物质不能引起血小板无力症患者的血小板聚集。
- 特异的血液检验显示血小板表面的纤维蛋白原受体 (GPIIb/IIIa) 数量减少或缺失。这是最确凿的诊断检测，但并非哪里都能进行这种检验。

提示：某些测试并不是在所有的中心都可以进行。

治疗措施

大多数血小板无力症患者在手术 (包括牙科治疗) 过程中或受伤及发生意外后都需要治疗。有些人会因为严重流鼻血而需要治疗。必要时，对血小板无力症可采用以下治疗方法：

- 抗纤溶药物 (antifibrinolytic drugs)
- 重组凝血因子VIIa (recombinant factor VIIa)
- 纤维蛋白黏合剂 (fibrin sealants)

- 激素抑制疗法 (避孕药物) 和/或左炔诺孕酮宫内释放节育器/系统 (Mirena IUS, 曼月乐), 用于控制经期出血过多
- 需要时使用补铁剂治疗由于过度或长时间出血引起的贫血
- 出血严重时进行血小板输注

要了解详情, 请参阅第14页的**治疗产品**。

患有血小板无力症的人不应服用阿司匹林 (Aspirin®), 非类固醇类消炎药, 如布洛芬 (ibuprofen) 和萘普生 (naproxen), 以及血液稀释剂, 因为这些药物会加重出血症状。

要想了解更多有关出血性疾病患者不应使用的药物和草药的详细信息, 请访问WFH网站www.wfh.org。

贮积池疾病 (Storage Pool Disorders)

贮积池疾病是一组由于血小板颗粒异常引起的遗传性疾病。颗粒是血小板内部的小囊, 里面储存有功能非常重要的蛋白质和其他化学物质。颗粒内容物在血小板激活的分泌阶段释出 (见图 1), 它们作为化学信号召集更多的血小板和其他细胞到损伤部位以阻止出血。血小板内有两种颗粒: 阿尔法颗粒和致密体颗粒。

有些贮积池缺陷是由于血小板内缺乏颗粒或颗粒内容物, 但最常见的原因是血小板不能将颗粒内容物释放到血液中。

与其他类型的血小板疾患相比, 贮积池缺陷的遗传方式 (从父母传给子女) 一致性比较低, 并且因人而异。

1. **释放缺陷**是分泌机制异常引起的多种疾病组合。即使血小板中存在颗粒, 其内容也无法正常排空进入血液。
2. **致密体颗粒缺陷 (Delta storage pool deficiency)** 是一种由于缺乏致密体颗粒和通常存放其内的化学物质所造成的血小板功能障碍。没有这些化学物质, 血小板无法被正常激活, 受伤的血管也不能收缩以帮助止血。这种类型的出血问题也可能发生在其他遗传性疾病中, 例如赫-普 (Hermansky-Pudlak) 综合征和谢迪亚克-东 (Chediak-Higashi) 综合征。
3. **灰色血小板综合征 (Grey Platelet Syndrome)** 是一种非常罕见的, 由于缺乏阿尔法颗粒 (alpha granule) 和通常存放其内的化学物质所引起的血小板功能障碍。没有这些化学物质, 血小板无法吸附到血管壁, 不能聚集在一起或像正常一样修复损伤的血管。

症状

贮积池缺陷疾病的症状因人而异，通常为轻度至中度。

贮积池缺陷疾病的患者可能会有：

- 容易发生瘀青
- 流鼻血 (鼻衄)
- 牙龈出血
- 经期持续或大量出血 (月经过多)，排卵期出血，或在分娩期间或分娩之后出血
- 外科手术，包皮环切术或牙科治疗期间或之后异常出血

诊断

没有任何一种单一检验手段可以诊断所有的血小板功能障碍性疾病。对贮积池缺陷的诊断需要仔细研究病史和一系列实验室检测，这些检测应当由出血性疾病治疗中心的专家执行。

在患有贮积池缺陷疾病的病人中：

- 在一系列称为血小板聚集试验的实验室检测中，血小板不能正常聚集。血小板聚集试验是诊断这些疾病最有用的方法。
- 当使用被称为电子显微镜的特殊显微镜检查血小板时，可能看不到颗粒。
- 出血时间 (bleeding time, 一项标准检测，测量一个小伤口停止流血所需的时间) 超过正常。这项检测在幼童中可能难以执行，在能够利用更特异检测的场所不太常用。

治疗措施

大多数贮积池缺陷的患者在手术 (包括牙科治疗) 过程中或受伤及发生意外后都需要治疗。必要时，对贮积池缺陷疾病可采用以下治疗方法：

- 抗纤溶药物 (antifibrinolytic drugs)
- 去氨加压素 (desmopressin, 如果是阿尔法颗粒 alpha granule 缺陷则未必有用)
- 血小板输注
- 激素抑制疗法 (避孕药物) 和/或左炔诺孕酮宫内释放节育器/系统 (Mirena IUS, 曼月乐)，用于控制经期出血过多
- 需要时使用补铁剂治疗由于过度或长时间出血引起的贫血
- 纤维蛋白黏合剂

要了解详情，请参阅第14页的**治疗产品**。

贮积池缺陷疾病的患者不应服用阿司匹林 (Aspirin®)，非类固醇类消炎药，如布洛芬 (ibuprofen) 和萘普生 (naproxen)，以及血液稀释剂，因为这些药物会加重出血症状，除非是由熟悉他们病情的医生出于特殊原因开的处方。

要想了解更多有关出血性疾病患者不应使用的药物和草药的详细信息，请访问WFH网站www.wfh.org。

治疗产品

抗纤溶药物 (Antifibrinolytic drugs)

抗纤溶药物氨甲环酸 (tranexamic acid) 和氨基己酸 (aminocaproic acid) 可以用来防止身体某些部位如口腔, 膀胱和子宫的血凝块崩解。这些药物在许多情况下非常有效, 例如在牙科治疗过程中使用, 但这些药物并不适合用于较大的内部出血或外科手术。抗纤溶药物也可以用来帮助控制经期出血过多。它们可以在局部使用, 如口腔, 也可以口服或注射应用。

重组凝血因子VIIa (Recombinant factor VIIa)

重组凝血因子VIIa在治疗某些血小板无力症或巨血小板综合征患者的出血, 以及为预防出血在手术前使用可能是有效的。它特别有用的地方是用作血小板输注的替代方案, 可以防止患者产生血小板抗体, 或在已经产生了抗体的患者中用作继续治疗的方法 (见下面的“血小板输注, ”)。重组凝血因子VIIa是由实验室制造, 不是从人血浆中提取。

去氨加压素 (Desmopressin)

去氨加压素是一种人工合成激素, 可能有助于在紧急情况下或手术过程中控制出血。它可以静脉注射, 皮下注射 (subcutaneously), 或以喷鼻剂使用。去氨加压素并非对每种血小板疾病或每个患者都有效。

纤维蛋白黏合剂 (Fibrin sealants)

有些国家使用纤维蛋白黏合剂 (也称为纤维蛋白胶)。它们可用于治疗外伤和用于像拔牙那样的牙科治疗术。纤维蛋白黏合剂必须直接用于出血部位。

激素抑制疗法

激素抑制疗法 (避孕药物) 和/或左炔诺孕酮宫内释放节育器/系统 (Mirena IUS, 曼月乐) 可以用于妇女以控制经期出血过多。

补铁剂

需要时可以使用补铁剂治疗由于出血过多或时间过长引起的贫血, 或无贫血缺铁。

血小板输注

为治疗严重的或无法控制的出血, 或者为了防止手术期间或之后出血, 有时可能必须输注血小板。虽然血小板输注可能非常有效, 但应尽量避免使用, 因为有些人可能会产生血小板抗体从而使以后的输注效果变差。

所有这些疗法都可能副作用。受遗传性血小板疾病影响的人在服用任何药物之前应该与他们的医生讨论可能的药物副作用。

遗传性血小板功能障碍性疾病患者须知

如何应对诊断书

知道了您或您的家庭成员患有遗传性血小板功能障碍性疾病可能令人非常苦恼，您可能会经历各种各样的情绪。对一些人来说，它可能会引起恐惧和焦虑，而对另一些人来说，能够为他们一直遭受的病症下个定论可能会缓解巨大的精神压力。当父母知道他们的孩子继承了一种遗传性疾病时可能会感到内疚。所有这些感受都是正常的，而且，随着时间的推移，当您更多地了解了这种疾病将对您或您的家庭成员的生活造成何种影响之后，这些情绪很可能会改变。

与其他人交流可能会起到安慰作用，交流对象包括朋友，父母，专业医护人员，以及其他患有遗传性血小板功能障碍性疾病的人。尽可能多地了解这种疾病将有助于您提高信心和减轻恐惧。与您当地的患者组织或出血性疾病治疗中心建立联系，以便随时提出问题和讨论您的选项。通过WFH网站可以找到患者组织和治疗中心的位置，网址是：www.wfh.org。

健康生活

遗传性血小板功能障碍性疾病患者应当由专门从事出血性疾病诊断和治疗的医疗中心随访，他们能够提供这方面最好的医疗服务和信息。健康的饮食和常规锻炼可以保持身体健康和强壮。运动还能帮助减轻压力，焦虑和抑郁，从而减少出血事件发生的频率和严重性。

一些食品或食品添加剂，如酒精，鱼油，中国黑木耳，阿藿烯 (ajoene, 大蒜的一个成分)，和某些草药可能会影响血小板功能，使症状加重。

牙齿护理

良好的口腔卫生对于防止龋齿和牙龈疾病很关键。对于遗传性血小板功能障碍性疾病患者来说，保持良好的口腔健康，以减少对牙科手术的需要是非常重要的，因为这类手术可能会由于过多或过长时间的出血而变得复杂化。遗传性血小板功能障碍性疾病患者应该：

- 每天至少刷牙两次
- 常规使用牙线
- 使用含氟牙膏 (如果需要，氟制剂可以由医生开处方)
- 定期检查

具有侵害性的过程，如洗牙，拔牙，根管治疗术，可能会导致血小板功能障碍性疾病患者出血。牙科医生应当咨询血友病/出血性疾病治疗中心，以确定病人的潜在风险，并制定适当的计划来预防或治疗在任何手术中可能引起的出血。可能需要事前用药以防止出血并确保手术和恢复过程无并发症。

接种疫苗

患有血小板功能障碍性疾病的病人都应接种疫苗。疫苗应该皮下注射给予 (皮肤下)，而不是直接注射进入肌肉，以避免出血风险。

应避免的药物

就所有您正在服用的或已开处方的草药和其他药物咨询您的医生。一些非处方药，如乙酰水杨酸 (ASA或Aspirin®) 或非类固醇类消炎药 (如布洛芬ibuprofen和萘普生naproxen)，应尽量避免使用，因为它们会干扰血小板功能。许多其他药物也能影响血小板功能，包括血液稀释剂，某些抗生素，心脏药物，抗抑郁药物，麻醉剂，以及抗组胺药物。不应在未获得熟悉您的血小板疾病病情的医生给出具体医

疗意见情况下使用干扰血小板功能的药物。要了解更多有关不应服用药物的信息，请访问WFH网站：www.wfh.org。

随身携带医疗信息

出血性疾病患者应随身携带有关他们的病症，需要的治疗，以及他们的医生或治疗中心的名称和电话号码等信息。在紧急情况下，医疗手环或其他标识，如WFH的国际医疗卡，可以告诉医护人员您是遗传性血小板功能障碍性疾病患者。

在旅行前，先查到您要去地点的出血性疾病治疗中心地址和电话号码，并随身携带此信息以防万一。治疗中心列于 *Passport: Global Treatment Centre Directory*，请使用WFH网站 (www.wfh.org) 查找。

女孩和妇女的特殊问题

患有遗传性血小板功能障碍性疾病的妇女由于月经和分娩的出血风险可能会经历比男性更多的症状。女孩在开始月经时可能会遇到大量出血。患遗传性血小板功能障碍性疾病的妇女月经量可能较大和/或时间较长，这有可能会导导致缺铁 (铁水平低，可造成虚弱和疲劳) 和/或贫血 (红细胞水平低)。

患遗传性血小板功能障碍性疾病的妇女应该在计划怀孕前很早就接受遗传咨询以了解可能产下患病小孩的风险。一旦怀疑已怀孕，应立即通知产科医生。产科医生应与出血性疾病治疗中心的工作人员密切合作，为病人的怀孕和分娩提供最好的照护，并尽量减少母亲和新生儿的潜在并发症。

与怀孕和分娩有关的主要风险是产后出血。出血性疾病会造成病人在产后立即以及在随后的几星期内出血风险增加。因此，患血小板功能障碍性疾病的妇女应与他们的医生 (血液科专家或其他出血性疾病专家以及产科医生) 一起制定一

份个人分娩计划。该计划应涵盖分娩的各个阶段，其中包括胎盘娩出，以降低出血的风险和严重程度。治疗方法因人而异，取决于个人和家庭的出血症状历史，遗传性血小板功能障碍性疾病的诊断和严重程度，以及分娩方式 (自然分娩或剖腹产)。应该告诉患有血小板功能障碍性疾病的妇女如果发生产后出血过多要立即咨询医生。

在某些情况下，患遗传性血小板功能障碍性疾病的妇女所生的婴儿具有遗传这种疾病的风险，可能会发生出血。分娩过程应避免使用产钳或真空吸引等设备，也应尽量避免困难和长时间的分娩过程。

一些患有巨大血小板综合征或血小板无力症的母亲体内可能已产生了血小板抗体，特别是如果她们过去曾接受过血小板输注。这些抗体可能会影响子宫内和分娩时的婴儿，从而引起暂时性血小板低水平。对有风险的妇女，医生通常会在她们怀孕期间对此进行检查，为分娩做好准备。

欲获得更多信息和多种语言版本的相关资讯，请访问WFH网站的遗传性血小板疾病部分，网址是：www.wfh.org。

世界血友病联盟

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA

电话: (514) 875-7944

传真: (514) 875-8916

电子邮箱: wfh@wfh.org

网址: www.wfh.org

