

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.10.21

血管性血友病混合痔术后大出血 1 例*

周琳, 邵小宝, 王华, 杨圆, 慈璇, 朱培元(南京中医药大学附属南京中医院输血科, 南京 210022)

关键词: 血管性血友病; 混合痔; 出血; 输血

中图分类号: R446

文献标志码: B

血管性血友病(von Willebrand disease, vWD)是人类最常见的常染色体遗传性出血性疾病,血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)基因或其他任何基因异常导致的vWF水平、结构或功能缺陷是其发病机制,发生率约1%^[1]。但是大多只是轻度或中度vWF缺乏,并无临床症状,有明显出血症状者仅约1/10 000^[2]。我们发现1例vWD患者,因混合痔术后大出血而大量输血,报道如下。

1 病历资料

患者,男,41岁,因“肛内肿物脱出”1年,于2019年9月24日入院。入院查体:神态正常,气息平稳,心音正常,心率66次/min,律齐,腹软,腹部无压痛及反跳痛,双下肢无水肿,入院诊断为混合痔(中医诊断为湿热下注证)。术前检查:WBC $5.8 \times 10^9/L$, RBC $5.12 \times 10^{12}/L$, Hb 153 g/L, PLT $191 \times 10^9/L$;肝肾功能正常。血凝检查:凝血酶原时间(PT) 11.9 s(参考区间 9.4~14 s),活化部分凝血活酶时间(APTT) 36.6 s(参考区间 22~35 s),纤维蛋白原 1.8 g/L(参考区间 2~4 g/L),凝血酶时间(TT) 18.7 s(参考区间 14~31 s),D二聚体 <0.19 mg/L FEU(参考区间 0~0.55 mg/L FEU)。

患者于2019年9月26日行“混合痔外切内扎术”,术后一般状况良好,生命体征平稳,无恶寒发热,无胸闷气喘,术后给予中药口服、外用等对症治疗,密切观察创面渗血情况。10月6日突然创面出血且量较多,予急诊腰麻下缝扎止血治疗。10月7、10日患者创面再次出血,又予急诊腰麻下缝扎止血治疗。因患者术后创面多次出血,先后请本院血液科、输血科、南京鼓楼医院血液科专家会诊,进行血常规、血凝全套、血栓弹力图(TEG)、凝血因子活性、因子Ⅷ抗体及纠正试验等检测,指导药物及输血治疗。

前期根据血凝试验和TEG检查结果输注冰冻血浆和冷沉淀改善凝血功能,输注悬浮少白红细胞纠正贫血,加用维生素K1 20 mg加入50 g/L葡萄糖500 mL静脉点滴,予凝血酶原复合物静脉点滴,患者肛门部渗血明显减少。随后根据凝血因子检查结果,考虑患者符合vWD诊断,在获得人血源性Ⅷ因子前,使用基因重组人凝血因子Ⅷ、冷沉淀加止血芳酸维持凝血功能,最后于11月18、20、22日各使用人血源性Ⅷ因子600、600、800 IU静滴,11月27日复查患者大便色黄,未见出血,生命体征及血红蛋白平稳予出院。该患者住院期间共输注悬浮少白红细胞悬液10.5单位、血浆2 875 mL,冷沉淀238.75单位。

2 实验室检查

2.1 血常规检查 患者出血后连续多次检测血常规,结果

WBC和PLT无异常,Hb维持在82~106 g/L。

2.2 血凝检查 结果见图1。术前仅APTT延长1.6 s,纤维蛋白原轻度减低(1.8 g/L),多次出血后开始连续检测,结果主要为APTT、纤维蛋白原、D二聚体和纤维蛋白原降解产物(FDP)异常。输注冷沉淀和新鲜冰冻血浆后,APTT有所改善,但随着患者持续出血、因子消耗以及再次输血而呈波动状态,纤维蛋白原水平很快恢复至正常,两项指标均在患者出院前因停止输血而恢复至术前水平。D二聚体持续升高,直到出院前1周才降至正常水平。FDP前期升高,两周后恢复至正常。

2.3 凝血因子检测 10月11、17日检测FⅧ:C分别为21.7%和40.8%,FⅧ抑制物 <0.1 Bu/mL。10月21、28日和11月4日复查FⅧ:C分别为12.7%、37.1%和72.3%,vWF:Ag分别为23.4%、14.8%和44.3%。此外,FⅡ:C、FⅤ:C、FⅩ:C和FⅪ:C分别为69.4%、77.5%、64.3%、44.9%,蛋白C和S活性正常。

2.4 TEG检查 患者术后大出血后于10月12、14、15日3次检测TEG,R值分别为7.4、13.0、7.8 min,CI值分别为-1.3、-5.2、-1.4。

3 讨论

混合痔术后出血常见且较为严重,采用手术缝扎止血、术后伤口抗感染处理及营养支持,一般预后良好^[3]。血液系统功能异常是患者术后出血的重要原因,但术前凝血检查结果没有明显异常时可能忽视。例如,赵欣等^[4]报道1例行肛周脓肿、混合痔手术后肛门反复出血患者,经多次手术止血效果不佳,APTT 53.5 s,血浆纤维蛋白原1.63 g/L,血浆FIX:C 4.0%,诊断为血友病B,输注人凝血酶原复合物后恢复良好。本例患者术前仅APTT和纤维蛋白原水平轻度异常,患者自述平素无皮肤瘀点、瘀斑和鼻出血,偶尔刷牙有牙龈出血,家族成员也无出血性疾病,因此术前没有考虑存在血液系统疾病。因术后创面多次出血才考虑检测凝血因子,结果FⅧ:C不足,怀疑血友病A,在输注冰冻血浆和冷沉淀基础上,给予重组人因子Ⅷ和凝血酶原复合物,渗血明显减少,但未能完全止血。随后增加检测vWF:Ag,3次检测结果分别为23.4%、14.8%和44.3%,咨询血液病专家,考虑患者符合vWD诊断,开始输注人血凝因子Ⅷ与冷沉淀并加用止血芳酸,患者创缘恢复良好。

vWD分为3种类型:1型表现为vWF量的缺乏,2型表现为vWF结构或功能异常,3型表现为vWF重度降低或缺失^[1-2]。vWF的止血作用主要有2个方面:促使血小板黏附在受损的血管内皮上形成血小板聚集物(一期止血);结合并

* 基金项目:南京市科技计划项目(201715036)。

作者简介:周琳,1980年生,女,主管技师,大学本科,从事临床输血工作。

通信作者:朱培元,主任技师,硕士研究生导师,E-mail:zhupy@njucm.edu.cn。

稳定因子Ⅷ(二期止血),vWF 和因子Ⅷ之间形成非共价复合物可保护因子Ⅷ免受血液中蛋白酶的灭活。vWD 患者 vWF 活性缺乏导致内源性分泌的因子Ⅷ早期丧失,从而导致止血的双重缺陷^[5]。本例患者多次检测 FⅧ:C 结果 12.7%~72.3%,vWF:Ag 14.8%~44.3%,通过输注冷沉淀、重组人因

子Ⅷ与血源性因子Ⅷ,维持 FⅧ:C 和 vWF:Ag 在较高水平,减少创面渗血并最终愈合。由于冷沉淀的 vWF 含量有限,在未获得血源性因子Ⅷ之前输注了大量冷沉淀才维持患者止血功能。

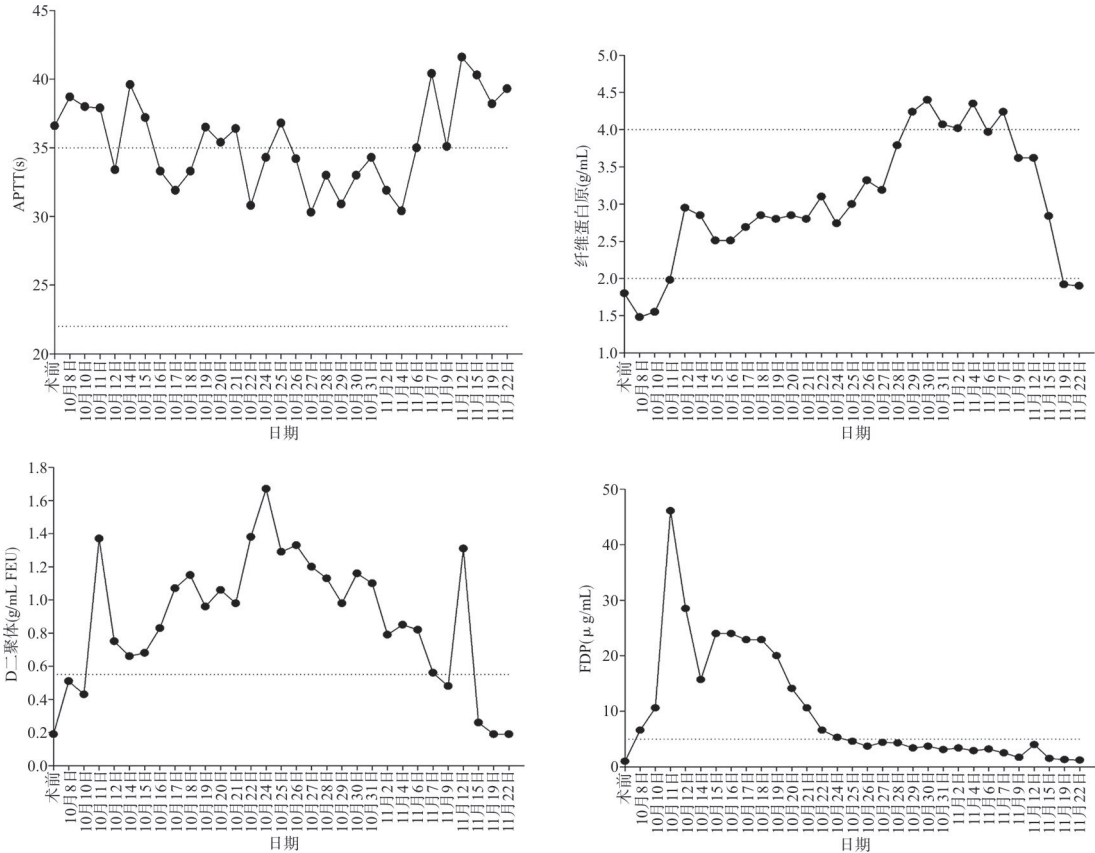


图 1 患者 APTT、纤维蛋白原、D 二聚体和 FDP 检测结果

对于择期手术患者,除了常规使用的凝血功能监测试验,建议增加可以动态反映凝血状态变化的试验,如 TEG,以更全面评估患者总体凝血状态^[6-8]。由于标准的 TEG 试验中缺少激活 vWF 必需的剪切应力,早期认为 TEG 不适用于 vWD^[9]。2017 年 Schmidt 等^[10]报道一项前瞻性研究结果,高岭土激活的 TEG R 值延长,阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV) 分别为 0.84 和 0.68,CI 值的 PPV 和 NPV 分别为 1.00 和 0.60;R 值和 CI 值均具有较高的特异性,能准确鉴别 vWD 患者与健康对照者,ROC 曲线下面积分别为 0.85 和 0.99;多元分析显示低水平 FⅧ而不是 vWF 抗原或活性决定了出现低凝状态的 R 值($R^2=0.35$)和 CI 水平($R^2=0.51$)。作者认为 TEG 的 R 值和 CI 值可以准确鉴别 vWD 患者与健康对照者,部分原因在于可检出低水平的 FⅧ。本例患者术前没有常规检查 TEG,在术后大出血后连续监测 3 次 TEG,结果 R 值分别为 7.4、13.0、7.8min,CI 值分别为-1.3、-5.2、-1.4,其中第 2 次检查异常。根据文献^[7]结果可推断,输注冷沉淀补充 FⅧ后 R 值和 CI 值恢复正常,但随着凝血因子的消耗而再次异常。因此,如果能在术前检测 TEG 发现 R 值和 CI 值异常,结合 APTT 延长和纤维蛋白原水平不足,考虑是否存在血液系统疾病,就可能避免术后大出血。

4 参考文献

[1] Itzhar-Baikian N, Boisseau P, Joly B, et al. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping[J]. Expert

Rev Hematol, 2019, 12(12): 1023-1036.
[2] Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(21): 2067-2080.
[3] 陆宏芦, 亚峰, 吕桦, 等. 痔血宁合剂治疗混合痔术后脱线期出血的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(5): 45-48.
[4] 赵欣, 管仲安. 混合痔术后出血案举隅[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(1): 95-96.
[5] Miesbach W, Berntorp E. von Willebrand disease - the 'Dos' and 'Don'ts' in surgery[J]. Eur J Haematol, 2017, 98(2): 121-127.
[6] 侯涛, 赵广超, 邵小宝, 等. 血栓弹力图与常规凝血试验指导临床输血的对比[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(10): 739-741.
[7] 曹春, 高涛, 习丰产, 等. 血栓弹力图指导腹部术后出血可能的输血治疗[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(10): 748-750.
[8] 王学锋. 血栓弹力图的临床应用评价[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(12): 887-891.
[9] Eberl W, Schwarte S, Schrader M. Thrombelastography is not suitable to detect von Willebrand disease[J]. Hamostaseologie, 2008, 28(S 01): S84-S85.
[10] Schmidt DE, Majeed A, Bruzelius M, et al. A prospective diagnostic accuracy study evaluating rotational thromboelastometry and thromboelastography in 100 patients with von Willebrand disease[J]. Haemophilia, 2017, 23(2): 309-318.

(收稿日期:2020-05-12)
(本文编辑:王海燕)