

流行性出血热止凝血机理的临床观察

附院内科 传染组 徐娉华 俞幼知
血液组 邓树采 潘秀英 鹿群先
江苏省沛县卫生防疫站 孟庆侠 张建光
江苏省沛县人民医院内科 刘 蕙 李传敏

流行性出血热病程中大出血常为导致死亡的严重并发症,造成出血的原因是多因性的,其机制也较为复杂。有关本病的出血机理国内已有报道,为了进一步探讨其出血机理及指导治疗,我们对62例褐家鼠传播的出血热患者进行了因子Ⅷ相关抗原、血小板功能、血游离肝素及抗凝血酶Ⅲ等项检测,并结合临床及其他凝血象检查分析报道如下。

病例及方法

一、观察对象:本组病例系1982年11月~1983年5月经流行病学调查证实为褐家鼠传播的出血热患者。62例中男性43例,女性19例;年龄14~70岁;临床分型:轻型15例,中型22例,重型15例,危重型10例。

二、检查项目和方法

(一)血浆因子Ⅷ相关抗原(ⅧR:Ag)测定采用火箭免疫电泳法⁽¹⁾。

(二)血小板功能检查

1.血小板聚集试验(PAgT)采用北京生化仪器厂BS₆₃₁型血小板凝聚仪测定,诱导聚集剂采用ADP0.5 μ M、VDP1.0 μ M及肾上腺素0.4 γ /ml。

2.血小板粘附试验(PAdT)采用玻

璃柱法。

(三)血游离肝素测定采用凝血酶时间甲苯胺兰中和法。

(四)抗凝血酶Ⅲ(AT-III)活力测定用血凝法—采用Chockley Marlene法⁽²⁾,略加改进。

(五)其他一般凝血象检查包括束臂试验(CFT);血小板计数(BPC);血块收缩时间(CRT);凝血酶元时间(PT);白陶土部份凝血活酶时间(KPTT);凝血酶时间(TT);血浆纤维蛋白元定量(FI);血清纤维蛋白(元)降解产物(FDP)测定(用葡萄球菌猬集法);鱼精蛋白副凝固试验(3P)。

结果与分析

一、血浆ⅧR:Ag含量测定结果

(一)测定60例各病期128例次中,正常者6例(正常值74~138%);余54例在病程中至少有一次高于正常值(>150%为异常)占90%。

(二)各病期血ⅧR:Ag增高的动态观察,128例次中发热期29例次,ⅧR:Ag范围122~350%,均值241%,增高百分率为93.1%;低血压期16例次,104~356%,均值242%,增高率93.7%;少尿期

11例次, 150~379%, 均值285%, 增高率100%; 多尿期35例次, 76~328%, 均值159%, 增高率60%; 恢复期37例次, 70~330%, 均值148%, 增高率51.4%。由各期ⅧR: Ag增高的动态变化可见ⅧR: Ag在发热期已增高, 随病期演变继续上升, 少尿期增值及增高率最显著, 多尿期开始下降。

(三)ⅧR: Ag含量与出血的关系, 本组出血定度标准: “O”为无出血, “I”为皮肤粘膜散在淤点, “II”为皮肤淤斑或较为明显的粘膜出血, “III”为伴有腔道大出血。60例患者中出血程度“O”6例, RⅧ: Ag含量异常6例, 均值253.5%; “I”26例, 异常23例, 均值239.2%; “II”15例, 异常13例, 均值249.67%; “III”13例, 异常12例, 均值276.77%。四组不同出血程度患者血ⅧR: Ag含量的差别经方差分析统计无显著差异性($P>0.05$)。提示ⅧR: Ag含量高低不一定完全反映出血程度, 还有其他的因素参于其出血机制。

(四)出血热各型患者ⅧR: Ag的均值分别为危重型284%>重型270%>中型239%>轻型222%说明ⅧR: Ag含量高低在一定程度上可以反映出出血热病情的严重性; 但观察出血热病程起始时血ⅧR: Ag含量高低与越期率高低似无明显关系。

二、血小板功能测定

(一)出血热各病期血小板聚集试验测定结果可见出血热病程中血小板对ADP、Adr诱导剂的聚集敏感性与正常组相比明显降低, 发热期已降低($P<0.01$)。聚集反应曲线幅度的均值以低血压期降低最显著。多尿期开始回升, 血小板对ADP0.5uM, 诱导的聚集敏感性在恢复期尚

未完全正常。

(二)血小板粘附率测定结果, 正常值50~80%, 检测37例中15例PAdT降低($<50%$)占40.54%, 3例PAdT增高($>80%$)。

结合本组测定的44例患者中有33例血块收缩不良(占76.7%), 提示出血热病程中血小板功能有明显损害。

三、血游离肝素检查结果: 正常值0.09—0.009 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

(一)检测61例中44例在病程中有血游离肝素增高(1~ $>10\mu\text{g}/\text{ml}$)占72.1%。

(二)各期血游离肝素的动态观察, 125例次的测定中, 发热期31例次, 血游离肝素范围0~4.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 均值1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 增高率67.74%; 低血压期16例次, 0~ $>10\mu\text{g}/\text{ml}$, 均值2.3, 增高率68.75%; 少尿期12例次, 0~5.3, 均值2.4, 增高率83.33%; 多尿期37例次, 0~2.8, 均值1.1, 增高率48.64%; 恢复期29例次, 0~3.5, 均值1.0, 增高率58.62%。因此血游离肝素在发热期已有增高, 以后随病期演变逐步上升, 少尿期最显著, 多尿期开始下降。

(三)出血程度与血游离肝素含量的关系, 61例患者中出血程度“O”6例, 血游离肝素增高者5例, 增高异常率83.3%, 血游离肝素均值2.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$; “I”26例, 增高18例, 异常率69.2%, 均值1.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$; “II”16例, 增高11例, 异常率68.8%, 均值1.85 $\mu\text{g}/\text{ml}$; “III”13例, 增高10例, 异常率76.9%, 均值2.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。经方差分析统计四组不同出血程度出血热患者血游离肝素含量的差别无显著差异性($P>0.05$); 也有游离肝

素增高而临床无明显出血者，说明肝素含量高低不一定与出血程度呈正相关，出血的原因是多因性的。

(四) 血游离肝素增高对血小板聚集功能的影响，可见血游离肝素增高可使血小板对ADP诱导的聚集敏感性降低。

四、DIC及抗凝血酶Ⅲ活力测定结果

(一) 62例中 DIC 阳性 24 例，占 38.7% (按1982年6月常州血栓与止血学术交流会议制定的DIC诊断标准试行草案)⁽³⁾其中发热期 8 例，低血压期12例，少尿期2例、多尿期2例；以低血压期DIC发生率最高。24例DIC阳性病例分期：高凝期 1 例，消耗性低凝期12例，消耗性低凝和继发性纤溶 7 例，继发性纤溶亢进为主 4 例 (均由严重输液反应诱发)。

(二) AT—III活力测定结果正常值 70~130%。

1. 测定58例中18例在病程中均有 AT—III活力下降 (<70%)，占31%，最低者达26%。在24例DIC阳性患者中 AT—III活力下降者13例占54.16%，说明 AT—III活力的下降对DIC的诊断有很重要的参考价值。

2. AT—III活力下降与病情轻重之间的关系：AT—III下降的18例中轻型2例、中型2例，重型 7 例、危重型 7 例；死亡的 7 例中有 6 例 AT—III下降，因此 AT—III明显下降者病情较严重。

五、其他凝血象检查结果：BPC (万/mm³)96.8% (异常率以下几项相同)，<10 (异常值以下几项相同)；PT T (See) 14.5%，>或<正常对照 3"；KPT T (see)33.9%>或<正常对照10"；TT (sec) 88.3%，>10"；FI (克%) 15.3%，<0.15或>0.4；血FDP(γ/ml)

35.5%，>10；3P 30.6%，(+)

讨 论

一、ⅧR：Ag活性测定在出血热中的临床意义 ⅧR：Ag定位于血管内皮细胞，当血管内皮细胞受损时可大量释放而引起血中ⅧR：Ag升高^(1 4 5)出血热的基本病理损害为全身性广泛性毛细血管损伤，此病理变化是本病各期临床表现的始动环节，并与病情演变有着密切联系。出血热病程早期即可发生毛细血管中毒性损害，随着病情的进展，免疫机理的参与可引起小血管的进一步损伤。本文检测ⅧR：Ag的结果 90%的出血热患者均有明显升高，反映了出血热各期的血管内皮受损情况，进一步证实了微血管受损伤是引起本病出血机理的因素之一。从各病期ⅧR：Ag含量增高的动态变化可看出ⅧR：Ag含量随病情进展迅速上升，随病情好转迅速下降并恢复至正常，提示出血热ⅧR：Ag升高情况可作为观察出血热疗效早期判断预后的一项非特异性实验指标

二、出血热患者血小板功能损害及机理探讨：血小板在止、凝血机制中发挥重要作用，血小板功能异常在某些伴有血液凝固性异常或出血性疾病中的作用正被日益重视。血小板计数升高与功能亢进常可引起血液凝固性增高，而血小板计数下降与功能低下常易导致低凝出血。近年来不少报道认为出血热的出血倾向与血小板功能活性改变有重要关系⁶，在病程早期即可发生血小板粘附率及聚集敏感性降低。本组血小板功能测定在出血热病程早期即可发生血小板计数减少、血小板粘附率及聚集敏感性降低、血块收缩不良，因此本病血小板功能损害主要表现在血小板

功能低下。

本病血小板功能障碍为获得性，其原因可能有：①与免疫损伤有关。目前认为免疫反应在本病发病机制中起重要作用，由于免疫复合物引起补体激活的过程中释放大量的补体裂解产物使血小板凝聚、溶解及破坏而导致血小板功能损害。②与肾功能损害有关。不少报道认为尿毒症时的出血倾向与患者血液中胍类及酚类等代谢产物的积聚影响血小板聚集功能和抑制血小板Ⅲ因子有关⁽⁷⁻⁹⁾。出血热时肾功能有不同程度的损害，可引起血小板功能障碍。③与体内肝素及类肝素物质增高有关。肝素度类及肝素物质可通过各种机制抑制血小板聚集。⁽⁸⁻¹⁰⁾如肝素可激活AT-III，抑制凝血酶的生成并使之灭活，而使凝血酶解导的血小板聚集减弱，也可激活脂蛋白脂酶，降低血脂从而降低血小板粘着、聚集性；也可中和血小板第4因子(PF₄)，而使聚集的血小板解聚。本组75.4%的病例血清游离肝素升高，也是引起血小板功能障碍的原因。④肝病引起血小板功能障碍常表现为血小板聚集受影响，出血热时肝脏受损率较高⁽¹¹⁾也可引起血小板功能障碍。

三、出血热的DIC诊断商榷，对DIC的诊断目前多采用Colman标准。出血热时血小板减少甚为明显且普遍，即使不伴发DIC也可有血小板减少，同时由于本病病情演变较为迅速、凝血因子代偿也较快，如机械的利用Colman三项DIC筛选指标作为出血热的DIC诊断指标，有一定局限性。我们有以下体会

(一)在病程中动态的观察凝血因子的变化非常重要。凝血因子的动态下降从而引起的PT、KPTT延长，FI减少对DIC有诊断意义。而由于凝血因子量增加或被

激活而引起的PT、KPTT缩短，FI增高，结合临床对DIC高凝期有一定诊断价值。

(二)据报道DIC时由于大量激活的凝血酶及凝血因子被AT-III中和从而使AT-III消耗性下降⁽¹²⁻¹³⁾。本文24例DIC阳性病例AT-III活性下降者占54.16%，说明AT-III活力下降可作为DIC较为敏感的实验指标之一，并提示已进入DIC失代偿期。

(三)其他DIC实验指标的检测如PT延长及FI减低对DIC诊断的敏感性不高，分别占DIC的37.5%和29.1%；TT延长只有在甲苯胺兰不能中和时才对DIC有诊断意义。血FDP升高除可见于纤溶亢进外还可见于高纤维蛋白血症及纤维蛋白分解增强的多种病理情况如肾病、肝病、感染等，均可有不同程度的血FDP升高，因此血FDP轻度升高不能作为DIC诊断指标，只有对FDP升高超过20γ/ml或动态升高，结合临床及其他DIC阳性实验指标才有DIC诊断意义。

(四)DIC阳性病例的分期讨论对DIC阳性的病例应从临床及实验室角度进行分期，以便采取相应的治疗。我们从实验室检查结果中体会到：①PT、KPTT、TT缩短，FI增高，血小板一般性降低，有利于DIC高凝期的诊断。②血小板计数动态性下降，PT、KPTT延长，TT延长(不被甲苯胺兰中和)，FI减少，AT-III活力降低支持DIC低凝消耗期。③具备上述2项实验室阳性指标，同时伴有有3P⁽⁺⁾，血FDP升高大于20γ/ml为DIC低凝消耗继发性纤溶亢进。④具备3项实验室指标同时试管法凝血时间明显延长或不凝、血块溶解阳性、优球蛋白溶解时间缩短或为继发性纤溶亢进为主。

由于DIC在体内的发生、发展是一个连续的过程,各期的阳性实验指标可重叠或/和交叉出现,必须结合临床进行具体分析。

四、对大出血治疗的意见 褐家鼠传播的出血热临床类型以轻型和中型居多,临床症状及出血倾向相对较轻,但出血仍然为病程中多见及严重的并发症。本组7例死亡病例中有6例死因为大出血,因此积极防治出血是减轻本病临床过程、降低死亡率的重要措施。

褐家鼠传播的出血热,其出血机理与一般典型的有肾损综合症出血热基本相同。早期主要为毛细血管中毒性损害、血小板减少及血小板功能障碍;休克早期以DIC为主,部份病人血游离肝素增高;晚期及/或在合并感染、输液反应等诱因下可发生继发性纤溶亢进。必须在综合治疗的基础上,根据不同的出血特点及机理采取相应的治疗。

出血热伴发DIC时,由于病情进展迅速,DIC高凝期常为一过性,一旦出现临床症状或DIC阳性实验室指标时多已进入DIC低凝消耗或/和纤溶亢进期。本组24例DIC阳性病例中除1例为高凝期外,余23例均属低凝消耗和/或纤溶亢进。同时出血热病程中血游离肝素及FDP等抗凝物质增高较为普遍,本组24例DIC阳性病例同时伴有血游离肝素增高者15例,占DIC阳性病例的62.5%。再则加上本病可有血小板功能低下,说明出血热的凝血异常以低凝为主,因此我们认为出血热伴DIC时肝素的启用需慎重,只有在高凝指标明确,同时不伴有血游离肝素增高的情况下可适当考虑应用外,一般无应用指征。本组病例继发性纤溶最早可发生于第3病日,临床所见致命性大出血的病例大部分均有明显的纤溶亢进,因此一旦临床

有纤溶亢进征相,如试管法凝血时间明显延长、血块溶解阳性即可考虑及早应用抗纤溶药,即使在病程早期也可应用。

血小板功能障碍引起的严重出血可输注浓缩血小板制剂。因肝素可抑制血小板聚集,如伴有血游离肝素增高可使用鱼精蛋白制剂,单纯血游离肝素增高而临床无明显出血倾向者不一定常规使用鱼精蛋白。与尿毒症有关的大出血可作透析治疗。

参 考 文 献

- 1.王振义等:中华血液学杂志2(2):105,1981
- 2.Chockley, M. Amer J Clin. Pathol 74(2):213,1980
- 3.在常州会议上制定的有关疾病的诊断标准(试行草案):中华血液学杂志3(4):251,1982
- 4.邵慧珍等:《止血与血栓》上海第二医学院血液病研究室编,1982年5月,61页。
- 5.董德长等:中华医学杂志62(7):404,1982
- 6.潘荫华摘:国外医学传染病分册1:44,1977
- 7.Nenci G C: Nephron 23:287,1979
- 8.徐福燕:出血性疾病 第1版 278页,上海科学技术出版社 上海 1979
- 9.Beessen, P B: Cecil Text-book of Medicine, 15ed, P.1891 Saunders, Philadelphia, 1979
- 10.刘继兰:山东医学院1978届研究生毕业论文汇编 10:193,1981
- 11.刘光汉:陕西省第一届传染病学术经验交流会议资料汇编 6:197,1980
- 12.Cran, V.: Brit, J. Haemato. 41(4):563,1979
- 13.卢兴国综述:国外医学输血及血液分册 3(2):70,1980
(1683年7月4日 收稿)