

儿童原发性硬化性胆管炎伴凝血酶时间显著延长1例

A case of primary sclerosing cholangitis in children with significantly prolonged thrombin time

马会敏(Ma Huimin), 梅秋凤(Mei Qiufeng)*

复旦大学附属儿科医院临床检验医学中心, 上海 201102

Clinical Laboratory Medicine Center, Children's Hospital Affiliated of Fudan University, Shanghai 201102, China

摘要: 血浆中异常增高的免疫球蛋白可影响凝血功能检测中凝血酶时间(thrombin time, TT), 使TT显著延长。反之异常的TT显著延长有时也能够提示患者血浆中有异常免疫球蛋白的干扰。现报道1例儿童原发性硬化性胆管炎患者血浆免疫球蛋白IgG水平升高伴TT延长1例。

关键词: 凝血酶时间延长; 原发性硬化性胆管炎; 免疫球蛋白升高

[中图分类号] R657.4+5

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)05-0245-03

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.05.007

凝血酶时间(thrombin time, TT)是凝血功能检测中加入标准化凝血酶后, 将血浆中纤维蛋白原转变为纤维蛋白所需的时间。TT延长的临床意义多样, 常见于患者使用肝素类药物或纤维蛋白原较低时。实验室一般不将TT显著延长作为危急值进行报告, 但有时TT延长也会给临床医生造成困扰, 需要实验室给出专业的意见。笔者近期遇到1例TT显著延长的病例, 发生于1例原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)的儿童患者, 现报道如下。

1 病例概述

患者, 女, 7岁, 以发现肝功能异常6年余, 便血1月余为主诉于2023年02月07日入院。6年前

患者发现肝功能异常, 给予护肝降酶治疗好转。1月余前患者无明显诱因出现便血, 为脓血便, 外院就诊腹腔镜查见肝脏呈硬化改变, 考虑肝硬化原因不明, 为明确病因来我院就诊。入院后于02月08日检测凝血功能发现TT显著延长, 次日(02月09日)复查仍显著延长, 见表1, 遂请实验室协助查因。

2 病例分析

2.1 血液常规和肝功能检测

红细胞: 4.28×10^{12} [参考区间: $(4.3 \sim 5.7) \times 10^{12}$], 血红蛋白 90 g/L [参考区间: $(121 \sim 158)$ g/L]; 白细胞 4.32×10^9 [参考区间: $(4.6 \sim 11.9) \times 10^9$]; 肝功能检测: γ -谷氨酰转氨酶 160.69 U/L [参考区间: $(5 \sim$

表1 患儿凝血功能相关项目检测结果

项目	第1天	第2天	参考区间
凝血酶原时间(PT)/s	13.1	13.1	11~14.5
活化部分凝血活酶时间(APTT)/s	52.9	53.6	28~45
纤维蛋白原(FIB)/(g/L)	3.9	3.6	2~4
凝血酶时间(TT)/s	101.9	129.0	14~21
纤维蛋白原降解产物(FDP)/(g/L)	1.36	2.08	0~5
狼疮抗凝物筛查比值	/	2.2	0.8~1.2

* 通讯作者: 梅秋凤, Email: 389248374@qq.com

19 U/L], 谷草转氨酶:90.87 U/L[参考区间:(14~44) U/L]; 谷丙转氨酶 83.53 U/L[参考区间(7~30) U/L]。患者肝功能轻度异常可导致凝血功能检测中凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)轻度异常, 但纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)检测正常, 不能解释 TT 的显著延长, 患儿凝血功能相关检测结果见表 1。

2.2 排查 TT 延长原因

TT 的检测与凝血酶和 FIB 有关, 由于 TT 检测使用的是标准量凝血酶, 故而相比于 PT、APTT、FIB, 更容易受到干扰, 干扰凝血酶的常见的原因有: 肝素、类肝素物质; 直接凝血酶抑制剂如达比加群、水蛭素等; 纤维蛋白降解产物增高时可结合纤维蛋白单体, 干扰纤维蛋白单体向纤维蛋白聚合的过程; 抗凝血酶抗体; 其他物质, 如单克隆免疫球蛋白。单独的 TT 延长往往不提示出血风险。

患者血浆稀释后进行 TT 试验患者血浆 1:2 稀释后 TT 为 21.4, 明显缩短。说明患者 TT 延长并非是纤维蛋白原质或量的异常、凝血酶的缺乏引起, 可能存在凝血酶抑制物、类肝素样物质或异常免疫球蛋白的影响。经了解病史, 患者并未应用肝素类药物、达比加群等凝血酶抑制剂, 因此建议检测免疫球蛋白等免疫学指标。

2.3 免疫学检测结果

进行自身抗体及免疫球蛋白检测, 自身抗体检测发现抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, cANCA)阳性, 抗蛋白酶 3 抗体(proteinase 3, PR3)检测结果为 200 RU/mL(参考区间 <20 RU/mL); 免疫球蛋白 IgG 27.4(参考区间 6.09~12.85), IgA 5.22(参考区间 0.52~2.16); 抗 β 2 糖蛋白 1 抗体 23.2(参考区间 <20RU/mL)。患者 IgG 水平显著升高, 可解释 TT 检测的显著延长。

2.4 诊断和治疗

电子结肠镜及病理检查诊断为溃疡性结肠炎, 磁共振检查示肝硬化伴门脉高压可能。结合患者病史, 综合检验及检查结果, 最终经 ERCP 诊断为原发性硬化性胆管炎伴溃疡性结肠炎。经熊去氧胆酸、甲泼尼龙、美沙拉嗪等药物对症治疗后好转出院。

3 讨论

PSC 是一种表现为肝内外胆管狭窄并纤维化的慢性胆汁淤积性肝病, 在北美发病率约十万分之一^[1-2]。现在已发现多数 PSC 患者病程中合并炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 以溃疡性结肠炎多见。PSC 合并 IBD 患者的临床特点与单纯 IBD 有所差异, 表现为诊断年龄偏小, 病程隐匿, 以全结肠炎最为多见。另一方面, PSC 合并 IBD 患者结直肠癌的发生率是单纯 IBD 患者的 4~5 倍, 中国关于 PSC 合并 IBD 的临床研究较少^[2-3]。

已有的研究发现, PSC 的血清生化异常主要表现为胆汁淤积型改变, 通常伴有碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶升高, 碱性磷酸酶升高是诊断的敏感指标, 但无特异性^[4]。PSC 缺乏特异性的自身抗体。部分患者血清中可检测出多种自身抗体, 包括抗核抗体、cANCA、抗平滑肌抗体、抗内皮细胞抗体、抗磷脂抗体。部分患者可出现高 γ -球蛋白血症, 约半数伴免疫球蛋白 IgG 或 IgM 水平轻至中度升高^[5-6]。PSC 目前仍是无法治愈的慢性难治性疾病, 肝移植是唯一有效的终末期治疗方式^[4]。

本例中患儿为 7 岁的女童, 1 岁多时已发现肝功能异常, 本次经过详细的实验室检测和辅助检查最终确诊为 PSC, 且合并溃疡性结肠炎。本例患儿免疫球蛋白 IgG 及 IgA 水平显著升高, cANCA 阳性, 抗 β 2 糖蛋白-1 抗体阳性。患儿 FIB 检测正常, APTT 的延长考虑与狼疮抗凝物有关。患者未使用肝素类药物或达比加群等凝血酶抑制剂, 且多次复查 TT 均显著延长, 排除了肝素污染的可能, 因而推测 TT 延长与患儿显著升高的免疫球蛋白 IgG 有关。但本例因条件限制, 未进一步进行免疫蛋白电泳检测以明确患者升高的免疫球蛋白是何种性质, 未设计进一步的实验以证实是免疫球蛋白的存在导致 TT 显著延长。

虽然 PSC 患者半数伴有免疫球蛋白的轻至中度升高, 但 TT 延长尚未见报道。在临床实践中免疫球蛋白升高导致凝血功能检测中 TT 延长多见于多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者^[7]。Heyu Huang 等^[8]发现 77.7% 的 MM 患者伴 TT 延长。有些患者因其他原因住院, 住院期间因发现单独 TT 延长而进一步检测出患有 MM^[9]。

MM患者单克隆性浆细胞异常增殖,并分泌大量单克隆免疫球蛋白(M蛋白),一般认为TT延长的原因与M蛋白有关^[10]。M蛋白影响凝血检测的主要机制可能是异常升高的单克隆免疫球蛋白与FIB的 γ 链结合,从而干扰正常纤维蛋白凝块形成,且轻链型MM患者比其他型患者更有可能出现TT延长^[8]。Lénárd Gonda等^[11]使用荧光法凝血酶生成试验及表面等离子体共振技术(surface plasmon resonance, SPR)等方法证实较高浓度的单克隆免疫球蛋白和多克隆免疫球蛋白均能与纤维蛋白原发生作用,干扰纤维蛋白凝块的形成,且单克隆免疫球蛋白同时还能够干扰凝血酶的正常生成。除此之外,有研究发现IgD型M蛋白产生类肝素样抗凝物质作用而导致TT延长,并能够通过加入鱼精蛋白使TT缩短。

本例由难以解释的TT显著延长进而怀疑患儿免疫球蛋白异常升高并最终得到证实,说明在凝血功能检测中TT显著延长有时能够提示患者免疫球蛋白的异常升高,从而有助于对疾病的进一步诊断。

作者贡献声明 马会敏负责文章撰写、修改;梅秋凤负责数据收集、分析

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 程小韵,靳蕊,杨莹韵,等.原发性硬化性胆管炎合并炎症性肠病患者的临床特征分析[J].中华内科杂志,2023,62(5):532-538.
- [2] 中华医学会肝病学会.原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南(2021)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1):50-

- 61.
- [3] 谈晨飞,杨雅婷,姚玲雅,等.溃疡性结肠炎合并原发性硬化性胆管炎的临床特点并文献复习[J].中华炎症肠病杂志,2023,07(3):267-271.
- [4] 孙鑫,张婷玉,姚俞昊,等.欧洲与我国最新原发性硬化性胆管炎临床实践指南的比较[J].临床肝胆病杂志,2023,39(1):43-49.
- [5] Rabiee A, Silveira M G. Primary sclerosing cholangitis[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2021, 6:29.
- [6] 杨松,李玥.原发性硬化性胆管炎的诊断与鉴别诊断[J].内科理论与实践,2022,17(1):24-28.
- [7] Shen H, Wu C, Chen L, et al. Acquired heparin-like anticoagulation process in a patient with multiple myeloma: a case report and literature review[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(11):7366-7371.
- [8] Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(5):555-559.
- [9] Njegovan M, Margetić S, Tešija Kuna A, et al. Interference of M-protein on Thrombin Time Test: A Case Report[J]. Lab Med, 2020, 51(5):545-549.
- [10] Colwell N S, Tollefsen D M, Blinder M A. Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder[J]. Br J Haematol, 1997, 97(1):219-226.
- [11] Gonda L, Torner B, Ghansah H, et al. Monoclonal whole IgG impairs both fibrin and thrombin formation: hemostasis and surface plasmon resonance studies [J]. Clin Chem Lab Med, 2024, 62(9):1863-1869.

(收稿日期:2024-05-20)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)

·读者·作者·编者·

本刊对通信作者有关事宜的通告

本刊要求凡刊用文章须标注通信作者及通信作者的Email地址。特提醒作者注意:投稿时务必于文章首页作者单位下方标明通信作者姓名及Email地址,凡新投文章内注明通信作者的稿件,稿件相关的一切事宜(包括邮寄稿件收稿回执、退稿、稿件退修、校样、版面费、稿件处理费等)均与通信作者联系。文内未注明通信作者的文章,按国际惯例,本刊默认第1作者为通信作者,并在刊登时将其姓名和Email地址脚注于文章首页左下角,且有关稿件的一切事宜与第1作者联系。

《血栓与止血学》编辑部