

EDTA-K₂ 致假性血小板减少 4 例分析

刘雁

作者单位: 250013 济南市, 山东大学附属济南市中心医院医学实验诊断中心

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.016

病例 1, 患者女性, 82 岁, 主因“周身散在皮疹, 伴瘙痒 2 月余, 加重 15 d”收入院。

1 病程情况

1.1 现病史 患者自述两月前开始出现周身散在皮疹, 伴瘙痒, 曾间断外用糠酸莫米松乳膏, 瘙痒症状有所减轻, 停药后皮炎加重 15 d, 为求进一步诊治收入院治疗。

1.2 既往史 有高血压、冠心病、骨质疏松、腰椎压缩性骨折病史。否认肝炎、结核病、传染病病史, 否认药物过敏史。

1.3 体格检查 体温 36.8℃, 脉搏 78 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 147/87 mmHg, 皮肤科检查: 颈部、躯干、双上肢内侧见片状红斑, 其上覆有血性鳞屑及丘疹, 并见抓痕。全身皮肤、黏膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺(-), 肝、脾肋下未触及。

1.4 实验室检查 采用 EDTA-K₂ 抗凝的静脉血, 经 AOVIA-120 全自动血细胞分析仪进行血细胞分析: 血小板数量三次检测均极度减低, 采血后 10 min、20 min、30 min 检测结果分别为 23×10⁹/L, 3×10⁹/L, 1×10⁹/L, 但患者无血小板减少的临床症状和体征。用同一份 EDTA-K₂ 抗凝血制成血涂片染色镜检: 涂片中血小板聚集成堆, 片尾血小板成大堆出现; 改用 3.8% 枸橼酸钠抗凝血重新进行血细胞分析, 三个时间段检测结果分别为 118×10⁹/L, 120×10⁹/L, 119×10⁹/L; 3.8% 枸橼酸钠抗凝血制成血涂片染色镜检: 血小板单个、散在、多见, 无血小板聚集现象。患者血红蛋白、红细胞、白细胞、白细胞分类等参数均在正常范围, 血浆凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血激酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT) 均正常。

1.5 辅助检查 胸部 X 线检查大致正常; 腹部 B 超未发现明显异常改变。

1.6 诊疗经过 根据患者的临床症状、体征及血细胞分析结果, 初步诊断为泛发性皮炎, 血小板减少为 EDTA 依赖性假性血小板减少。患者接受皮肤科系统治疗后, 皮疹消失, 痊愈出院。

病例 2, 患者男性, 54 岁, 主因“发热、咳嗽伴胸闷 7 d, 以右下肺炎”入院。

2 病程情况

2.1 现病史 患者 7 d 前开始发热、咳嗽伴胸闷, 口服抗生素、抗病毒药物, 发热逐渐减退, 但咳嗽、胸闷有所加重, 为求进一步诊治收入院。

2.2 既往史 有高血压、高血脂病史。否认肝炎、结核病、传染病病史, 否认药物过敏史。无手术、外伤史, 无输血及食物药物过敏史。

2.3 体格检查 体温 36.2℃, 脉搏 70 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 120/80 mmHg, 肝、脾、淋巴结未触及肿大, 心肺(-), 腹部平坦, 无压痛、反跳痛及肌紧张, 肝脾肋下未触及。

2.4 实验室检查 采用 EDTA-K₂ 抗凝的静脉血进行血细胞分析检测, 分别在 SF-3000、AOVIA-120 全自动血细胞分析仪上进行三次检测, 血小板计数结果在 24×10⁹~35×10⁹/L 之间, 血红蛋白、红细胞计数正常, 白细胞 15×10⁹/L, 中性粒细胞比值 80%。血浆 PT、APTT、TT 正常, 患者无血小板减少的临床症状和体征。用同一份 EDTA-K₂ 抗凝血制成血涂片染色镜检: 涂片中血小板聚集成片, 片尾血小板成堆多见。改用草酸铵溶液 (10 g/L) 稀释液, 采集末梢指血, 手工计数血小板; 采用 3.8% 枸橼酸钠抗凝静脉血经全自动血细胞分析仪检测, 手工、仪器检测结果分别为 310×10⁹/L, 280×10⁹/L。

2.5 辅助检查 胸部 CT: 左上肺及右下肺可见纤维条絮状阴影与胸膜相连, 右下肺可见炎性病灶; 心电图: 下壁心肌缺血。

2.6 诊疗经过 根据患者临床症状及相关检查结果, 临床诊断为右下肺炎, 血小板减少为 EDTA 依赖性假性血小板减少。经消炎、抗感染、改善心肌供血等系统治疗, 患者 20 d 后康复出院。

病例 3, 患者男性, 58 岁, 因直肠癌术后 2 个月入院化疗。

3 病程情况

3.1 现病史 患者 2 月前因“直肠癌行直肠癌根治术后”, 入院化疗。

3.2 既往史 有胃窦炎、过敏性结肠炎病史。

3.3 体格检查 体温 36.8℃, 脉搏 72 次/min, 呼吸 18 次/

min, 血压 140/80 mmHg。全身皮肤、黏膜无黄染、出血点, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺(-), 肝、脾肋下未触及。

3.4 实验室检查 采用 EDTA-K₂ 抗凝静脉血进行血细胞分析, 分别在 AOVIA-120、ABX-80 血细胞分析仪上检测。血小板计数在 $5 \times 10^9/L \sim 20 \times 10^9/L$ 之间, 血红蛋白、红细胞、白细胞、白细胞分类等参数均在正常范围。血浆 PT、APTT、TT 均正常。患者全身无任何出血症状和体征。用同一份 EDTA-K₂ 抗凝血制成血涂片染色镜检: 血小板相互聚集成堆出现; 末梢血手工计数血小板数量为 $130 \times 10^9/L$; 采用 3.8% 枸橼酸钠抗凝静脉血经 AOVIA-120 仪器检测, 血小板数量为 $109 \times 10^9/L$ 。

3.5 辅助检查 腹部及盆腔 CT、胸部 X 线检查未发现可疑病灶。

3.6 诊疗经过 根据临床症状及相关检查, 临床诊断为直肠癌术后, 血小板减少为 EDTA 依赖性假性血小板减少, 患者接受完化疗及支持治疗后出院, 等待下次化疗。

病例 4, 患者男性, 64 岁, 主因“躯干、四肢皮肤上出现多数张力性水泡 5 d”入院治疗。

4 病程情况

4.1 现病史 患者 5 d 前, 在外院诊断为皮肤大疱性类天疱疮, 为求进一步诊治, 入院治疗。

4.2 既往史 有高血压、过敏性皮炎病史。

4.3 体格检查 体温 36.5 °C, 脉搏 78 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 147/87 mmHg。皮肤科检查: 四肢远端及躯干部见红色斑丘疹, 其间散在大小不等的水疱, 疱壁紧张。全身皮肤、黏膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大、心肺(-), 肝、脾肋下未触及。

4.4 实验室检查 采用 EDTA-K₂ 抗凝的静脉血经 AOVIA-120 全自动血细胞分析仪检测, 三次血小板计数检测结果均极度减低, 于采血后 10 min、20 min、30 min 检测血小板数量分别为 $32 \times 10^9/L$, $12 \times 10^9/L$, $4 \times 10^9/L$, 随着时间的延长逐渐减低。患者除白细胞计数略高外, 血红蛋白、红细胞等相关参数均在正常范围。患者无任何出血症状、体征。同一份抗凝血染色镜检: 血小板聚集成堆, 片尾大堆出现; 采用 3.8% 枸橼酸钠抗凝静脉血经同台仪器检测, 血小板数量为 $114 \times 10^9/L$ 。

4.5 辅助检查 取新出的水疱作组织病理检查, 显示表皮下疱, 在疱内及疱下方的真皮内有淋巴细胞及数量不等的嗜酸性粒细胞浸润。

4.6 诊疗经过 根据患者临床症状、体征及相关检查结果, 临床诊断为皮肤大疱性类天疱疮, 血小板减少为 EDTA 依赖性假性血小板减少。经泼尼松 40 mg/d, 治疗 4 w 后水疱得到控制, 泼尼松逐渐减量, 出院后继续维持治疗。

5 病例分析

本文中的 4 例患者虽然病因、症状、体征、临床诊断不

同, 但血细胞分析时均出现血小板计数减少, 4 例患者后经涂片染色镜检、手工计数、改用 3.8% 枸橼酸钠抗凝静脉血仪器计数复检, 最终诊断为 EDTA 依赖性假性血小板减少, 并非真性血小板减少, 通过对患者原有疾病的有效治疗, 患者均康复出院。

5.1 主管医师分析 4 例患者, 男性 3 例, 女性 1 例, 年龄在 54~82 岁之间, 分别以“周身散在皮疹, 伴瘙痒 2 月余, 加重 15 d”、“发热、咳嗽伴胸闷 7 d, 右下肺炎”、“直肠癌行直肠癌根治术后”、“躯干、四肢皮肤出现多数张力性水泡 5 d”入院, 入院后行血细胞分析时, 4 例患者均出现血小板计数明显减低, 但临床上均无出血症状和体征, 经涂片染色镜检、手工计数、改用 3.8% 枸橼酸钠抗凝静脉血仪器计数, 最终排除血小板减少性疾病, 诊断为 EDTA-K₂ 所致假性血小板减少, 最终为临床提供了准确、科学、可靠的检验数据, 避免了检验结果的误报, 应值得借鉴。

5.2 检验医师分析 EDTA-K₂ 是国际血液学标准委员会 (International Committee For Standardization In Hematology, ICSH) 1993 年推荐用作血细胞分析的抗凝剂, 此抗凝剂以其抑制血小板的聚集、较好的保持血细胞形态而被 ICSH 认定, 并得到广泛使用。血细胞分析时使用 EDTA-K₂ 作为首选的抗凝剂具有不影响白细胞计数及细胞的大小形态, 对红细胞影响最小, 很好的抑制血小板的聚集等优点。但在极少数情况下, 偶可引起血小板聚集, 出现假性血小板减少现象。此现象 1973 年被 Ghreiner 正式命名, Gowland 等^[1]于 1980 年首次报道了 EDTA 可引起血小板聚集, 出现假性血小板减少, 其临床发病率为 0.09%~0.21%。这种 EDTA 依赖性假性血小板减少的病理机制, 到目前为止并不是非常清楚, 可能与患者血浆中存在的抗血小板抗体和(或)抗心磷脂抗体等自身抗体有关。EDTA 可导致血小板活化, 因而改变血小板膜表面某种隐匿性抗原构象, 与存在于血浆中的自身抗体结合, 最终出现血小板相互聚集现象^[2]。EDTA 依赖性假性血小板减少, 多发生在肺肿瘤、自身免疫性疾病、肺心病、肝病、毒血症、肺部疾病等患者中^[3]。本文所报道的 4 例中有 1 例肿瘤患者, 1 例肺炎患者, 另外 2 例为皮肤病患者, 可能与患者自身免疫力低下有关, 应值得关注。在我国使用 EDTA 抗凝静脉血做血细胞分析时间较短, EDTA 依赖性假性血小板减少的相关报道^[4,5]较少, 累计病例数量不多, 应引起广泛重视。在我们的日常工作中对血细胞分析仪检测血小板数量明显减低的病例, 尤其是检验结果与临床不符合的病例, 可通过血涂片染色镜检, 末梢指血显微镜下手工计数血小板, 3.8% 枸橼酸钠抗凝静脉血血细胞分析仪检测进行复检^[6], 通过上述方法几乎可以完全避免由 EDTA-K₂ 引起的假性血小板减少的错误报告。同时也可以避免患者因不必要的检查和治疗所产生的身心影响以及由此所引发的医疗纠纷。

(下接第 97 页)

本文研究结果显示,PCA 组 tPSA、fPSA 检测水平平均高于 BPH 组和健康对照组,且差异均有统计学意义,提示血清 tPSA、fPSA 检测可用于 PCA 的诊断。通过 ROC 曲线分析可知,tPSA、fPSA、tPSA+fPSA 用于诊断 PCA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.995、0.991、0.995,说明 tPSA、fPSA 对于诊断 PCA 有较高的诊断性能。

fPSA/tPSA 是目前备受临床关注的 PSA 应用指标,但在界定 fPSA/tPSA 的正常范围时存在较大争议。本文研究结果显示,fPSA/tPSA 在 PCA 组、BPH 组和健康对照组三组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而且经 ROC 曲线分析可知,其诊断 PCA 的曲线下面积为 0.362,说明 fPSA/tPSA 用于 PCA 诊断的临床价值不大。本文研究结果与相关报道^[4,5]不符,可能与本文研究选取 PCA 患者例数较少有关,有待扩大样本例数进行进一步研究。

ROC 曲线的另一个作用是确定检测指标用于诊断疾病的最佳阈值。最佳阈值的确定通常选取当 Youden 指数最接近 1 时对应的 cutoff 值。此点灵敏度和特异性均较高。本文研究结果显示,当 tPSA 和 fPSA 的 cutoff 值分别为 23.09 $\mu\text{g/L}$ 和 4.05 $\mu\text{g/L}$ 时,对应的灵敏度和特异性分别为 100.0%、96.1% 和 100.0%、94.3%,均高于相关文献^[6,7]报道的结果,产生此结果的原因可能与选取的阳性例数较少而健康对照组例数较多有关。

美国约有 3/4 的 50 岁以上男性通过检测 PSA 来筛查 PCA。目前,我国还没有一个灵敏度和特异性均较高的诊断阈值用于 PCA 的筛查。本文研究结果显示,tPSA 和 fPSA 以及 tPSA+fPSA 联合检测用于诊断 PCA 诊断价值较高。根据本院就诊人群,将 tPSA 和 fPSA 的诊断阈值分别确定为 23.09 $\mu\text{g/L}$ 和 4.05 $\mu\text{g/L}$,为临床医生诊断及治疗 PCA 提供了较明确的实验室依据。

4 参考文献

- 1 武建国. 前列腺特异性抗原的几个临床应用问题. 临床检验杂志, 2006, 24: 1-3.
- 2 Rohde V, Weidner W, Katalinic A. Decrease in prostate cancer incidence and mortality in Germany—effects of opportunistic PSA screening or more. Urol Int, 2009, 83: 134-140.
- 3 宋花玲, 贺佳, 黄品贤, 等. ROC 曲线下面积估计的参数法与非参数法的应用研究. 第二军医大学学报, 2006, 27: 726-728.
- 4 顾炜, 徐耀庭, 谢敏, 等. PSA、fPSA/TPSA 和 PSAD 在前列腺癌诊断中的价值. 老年医学与保健, 2010, 16: 117-119.
- 5 李雨升, 马超, 王叙馥, 等. f/t-PSA 比值对 t-PSA 在正常范围内的 Pca 患者早期诊断的临床意义. 放射免疫学杂志, 2011, 24: 203-205.
- 6 刘君廷, 张文, 梁莉. 血清 t-PSA、f-PSA/t-PSA、DRE 及 TRUS 对前列腺癌的诊断价值分析. 中国实验诊断学, 2012, 16: 650-653.
- 7 靳冰, 王珍光, 马骥. 前列腺癌实验室诊断指标的 ROC 曲线分析. 实用癌症杂志, 2010, 25: 601-606.

(收稿日期: 2014-03-10)

(本文编辑: 陈淑莲)

(上接第 125 页)

6 小结

EDTA 依赖性假性血小板减少的报道较少, 病例数不多, 实验室错误的检测结果容易误导临床医生的诊断, 甚至会导致医疗纠纷。本文中的 4 例患者, 均为中老年患者, 虽然入院病因及临床诊断不同, 但在做血细胞分析时均出现血小板计数减少的现象, 经检验人员多种方式复检, 证实与 EDTA-K₂ 抗凝剂有关, 4 例患者均为 EDTA 依赖性假性血小板减少, 避免了检验结果错报、误报的发生。在日常工作中检验医师有责任对检验结果认真审核, 尤其是当检验结果与患者的临床症状不相符时, 更应当仔细查找原因, 以期为临床提供及时、准确的检验结果, 更好的为临床与患者服务。

7 参考文献

- 1 Gowland E, Kay HE, Spillman JC, et al. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. J Clin Pathol, 1969, 22: 460-

464.

- 2 Chilst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. N Engl J Med, 1984, 310: 1221-1225.
- 3 Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 11 cases, with 10-year follow up. Am J Hematol, 1995, 50: 103-109.
- 4 宓庆梅. EDTA 依赖性假性血小板减少症一例. 中华检验医学杂志, 2004, 27: 719-720
- 5 1 例 EDTA 依赖性血小板假性降低临床资料分析. 国际检验医学杂志, 2012, 3: 2683-2684.
- 6 刘雁, 王雁, 汪运山. 血细胞分析仪计数时血小板假性减少常见原因分析. 临床血液学杂志, 2012, 25: 534-536.

(收稿日期: 2014-04-26)

(本文编辑: 陈淑莲)