

一例少女鼻出血罕见病的报道及分析

陈琳 解承娟 李满桂 (通信作者)

(青海红十字医院 检验科 810000)

【摘要】 本文报道一例以反复鼻出血为主要表现的12岁女性血管性血友病(VWD)患者的诊断过程。患者因鼻出血就诊,凝血功能检测提示活化部分凝血活酶时间(APTT)显著延长,经纠正试验提示凝血因子缺乏。进一步检测显示凝血因子VIII活性降低,狼疮抗凝物及因子抑制物检测均为阴性。结合外院血管性血友病因子(VWF)抗原与活性检测结果(分别为10%和8%),并排除其他出血性疾病,最终诊断为1型VWD。本文通过此案例系统回顾了VWD的临床表现、实验室诊断路径及分型依据,强调了检验科与临床多学科协作在疑难出血性疾病诊治中的关键作用,旨在提升临床与检验人员对VWD的认识与诊断能力。

【关键词】 活化部分凝血活酶时间 血管性血友病因子抗原与活性 狼疮抗凝物因子抑制物

A Case Report and Analysis of a Rare Case of Nasal Bleeding in a Adolescent Female

Chen Lin Xie Chengjuan Li Mangui (Corresponding Authors)

(Department of Laboratory Medicine, Qinghai Red Cross Hospital 810000)

[Abstract] This article reports the diagnostic process of a 12-year-old female patient with vascular hemophilia (VWD) presenting with recurrent nasal bleeding as the primary symptom. The patient was admitted due to nasal bleeding, and coagulation function tests revealed a significantly prolonged activated partial thromboplastin time (APTT). Corrected tests indicated a deficiency of coagulation factors. Further tests demonstrated reduced activity of coagulation factor VIII, with negative results for lupus anticoagulant and factor inhibitor. Combined with the results of VWF antigen and activity tests from an external hospital (10% and 8%, respectively) and the exclusion of other bleeding disorders, the final diagnosis was type 1 VWD. This case systematically reviews the clinical manifestations, laboratory diagnostic pathways, and classification criteria of VWD, emphasizing the critical role of multidisciplinary collaboration between laboratory and clinical teams in the diagnosis and treatment of complex bleeding disorders. The aim is to enhance the understanding and diagnostic capabilities of clinical and laboratory personnel regarding VWD.

[Key words] activated partial thromboplastin time, vascular hemophilia factor antigen and activity, lupus anticoagulant factor inhibitor

血管性血友病(VWD)是最常见的遗传性出血性疾病,在人群中的发病率为0.1%~1%,但其诊断和分型流程复杂,国内大部分实验室并未普遍开展,仅有极少数医院能够对VWD进行精准诊断和分型,目前很多临床和检验领域尤其基层医院对其认识有限。本文通过最近检验科协助临床诊断的一例VWD,与读者共同学习其临床表现、复杂的实验室诊断路径以及多学科协作在疑难出血性疾病诊断中的重要性。

查体,未见阳性体征。鼻粘膜糜烂,鼻道结痂、可见血性分泌物。

病例资料

1. 病例资料

患者,女,12岁,间断右侧鼻腔出血1周,2025年10月27日就诊于耳鼻喉科门诊,患者否认肝炎、肺结核等传染性疾病病史。未患过高血压、冠心病、糖尿病、脑血管病变及精神类疾病。无手术及外伤史,无手术治疗史、外伤史及血液输注史,不存在食物或药物过敏情况,预防接种的具体时间及种类不详。长期在本地居住,无牧区、矿区、高氟及低碘地区旅居史,未接触过化学性、放射性及毒性有害物质,无吸毒、吸烟等不良嗜好。否认家族性遗传病史。体格检查:生命体征平稳,110/80mmHg,神志清,精神可,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,心音有力,未及心脏杂音,腹软,无压痛反跳痛,肝脾肋下未触及,神经系统



图1 患者凝血四项检测结果

序号	中文名称	结果	单位	参考范围	序号	中文名称	结果	单位	参考范围
1.	白细胞计数WBC [W-BMC]	4.28	4 *10 ⁹ /L	4.3-11.3	15.	平均红细胞体积MCV [R-BMC]	85.0	fL	77-92
2.	中性粒细胞百分比NEUT%	61.20	%	37-70	16.	平均红细胞血红蛋白浓度MCHC	320	g/L	310-355
3.	淋巴细胞百分比LYMP%	2.80	%	2-11	17.	平均血小板体积MPV [PLT]	25.5	fL	25-34
4.	淋巴细胞绝对值LYMP#	28.40	#	23-50	18.	红细胞分布宽度RDW-CV	14.2	%	11-16
5.	嗜酸粒细胞百分数EOS%	0.80	%	0-9	19.	红细胞分布宽度RDW-SD	45.4	fL	38.4-42.8
6.	嗜碱粒细胞百分数BASO%	0.70	%	0-1	20.	血小板计数PLT [PLT]	254	*10 ⁹ /L	150-407
7.	中性粒细胞绝对值NEUT#	2.82	*10 ⁹ /L	1.6-7.8	21.	血小板分布宽度PDW	0.285	%	0.169-0.378
8.	淋巴细胞绝对值LYMP#	0.32	*10 ⁹ /L	0.12-0.20	22.	平均血小板体积MPV	11.2	fL	8.4-12.7
9.	淋巴细胞相对值LYMP%	1.25	%	1.0-5.6	23.	血小板分布宽度变异系数	16.3	%	11.5-16.8
10.	嗜酸粒细胞绝对值EOS#	0.63	*10 ⁹ /L	0-0.68	24.	有核红细胞百分比NRBC%	0.0	/100WBC	0-0
11.	嗜碱粒细胞绝对值BASO#	0.63	*10 ⁹ /L	0-0.07	25.	C反应蛋白CRP	1.79	mg/L	0-6
12.	血红蛋白测定(Hb)	89	g/L	118-150					
13.	红细胞压积(Hct)	0.32	L	0.42-0.52					
14.	红细胞比容CT (Hct)	26.4	%	36-46					

图2 患者血细胞分析检测结果

2. 实验室检测及与诊疗经过

2025年10月27日:凝血四项(PT、APTT、TT、Fib)检测结果中PT:12.2s轻度延长,APTT:47.8s明显延长,

其余结果均正常（图 1）。查看患者同期血细胞分析检测结果，HGB: 85g/L 中度贫血，其余结果基本正常（图 2）。

实验室结合患者诊断“鼻出血”，APTT 明显延长，于是启动 APTT 纠正试验，即刻和温浴后均可纠正，提示存在凝血因子缺乏（表 1），立即与耳鼻喉科门诊接诊医生联系，建议与该患者联系进一步加做内源性凝血因子（FVIII、FIX、

FXI、FXII），不排除内源性凝血因子缺乏。按照检验人员以往经验，FXI、FXII 缺乏 APTT 延长幅度会更大，且 FXI 与出血相关性较弱，FXII 缺乏与血栓相关，患者一般不出血，FIX 缺乏（乙型血友病）极罕见，故 FVIII 减少的可能性最大，而患者为女性，甲型血友病女性患者极罕见，那最大可能性就是 VWD？待患者下一步检测结果来验证我们的推断。

表 1 APTT 纠正结果

类型	PP	NPP	1: 1	PP 2h APTT4	NPP 2h APTT5	1: 1 2h APTT6	2h 后 1: 1
项目	APTT1	APTT2	即刻 APTT3				APTT7
APTT (s)	47.8	28.0	32.1	48.6	30.5	34.9	42.8

注：PP：患者血浆，NPP：20 份健康人正常混合血浆。

2025 年 10 月 29 日，该患者再次来耳鼻喉科门诊按照就诊医生医嘱采血送检内源性凝血因子，原液标本检测结果（图 3），内源性凝血因子活性均减低，难道存在高滴度的狼疮抗凝物或因子抑制物？实验室经过 1: 4 和 1: 8 稀释标本后复测，除 FVIII（17.6%）外其余凝血因子活性基本恢复正常了（图 4）。



图 3 患者（原液标本）内源性凝血因子检测结果



图 4 患者（稀释后标本）内源性凝血因子检测结果

实验室继续加做狼疮抗凝物和因子抑制物，结果均阴性。综合以上检测结果，该患者诊断 VWD 的可能性最大，于是再次建议临床医生与患者沟通外送 VWF（血管性血友病因子）抗原和活性检测，患者家长告知一年前在我省某三

甲医院就诊可疑甲型血友病，因女孩罕见，建议前往四川大学华西医院就诊，患者家长（妈妈）描述华西医院检测结果正常，根据患者目前的检测结果推断患者家长对检测华西医院的结果并不了解，我院医生建议家长携带华西医院检验单前来我院实验室查看并解读。次日患者家长携带华西医院检验报告单前来检验科咨询，VWF 抗原：10%（参考区间：50-160%），VWF 活性：8%（参考区间：49.5-187%），检验人员向患者及家长详细解释了我院及华西医院检测结果，并告知患者 VWD 可能性较大，必要时进一步送检基因检测，并建议到我院血液科就诊咨询治疗方案。

讨论

VWD 分型及临床表现，VWD 分为 3 种主要类型：1 型，2 型，3 型：1 型：最常见的类型，常染色体显性疾病，VWF 数量缺乏，导致活性成比例降低；2 型：VWF 功能异常；3 型：一种罕见的常染色体隐性疾病，VWF 完全缺乏。根据 VWF 分子的不同活性异常，VWD 2 型分为四种不同的亚型：2A 型，血管性血友病（VWD）的 2B 亚型中，血管性血友病因子（VWF）与血小板表面 GP1b 受体的亲和力异常升高，引发 VWF 高分子量多聚体过早清除，致使血浆中该类多聚体缺乏，进而影响血小板黏附功能。在 2M 亚型中，VWF 与血小板的黏附活性明显减弱，但血浆 VWF 多聚体的大小与分布通常保持正常。而 2N 亚型则以 VWF 与凝血因子 VIII 结合能力显著下降为特征，可导致循环中因子 VIII 的活性水平明显降低。

相关临床特征可参见下表。

血管性血友病（VWD）临床分型特征对比

分型	临床表现	遗传方式	出血倾向	主要病理特征
1 型	常见	常染色体显性/不完全显性	轻至中度	VWF 数量部分减少
2A 型	多样	常染色体显性或隐性	中度（个体差异大）	血小板黏附功能降低，缺乏大、中分子量 VWF 多聚体
2B 型	多样	常染色体显性	中度（个体差异大）	VWF 与血小板 GP1b 亲和力增高，导致大分子多聚体缺乏
2M 型	多样	常染色体显性或隐性	中度（个体差异大）	VWF 多聚体分布正常，但与血小板黏附功能降低
2N 型	多样	常染色体隐性（多见）	中度（个体差异大）	VWF 与凝血因子 VIII 结合力显著降低，导致 FVIII 活性下降
3 型	严重	常染色体隐性	重度	VWF 完全或

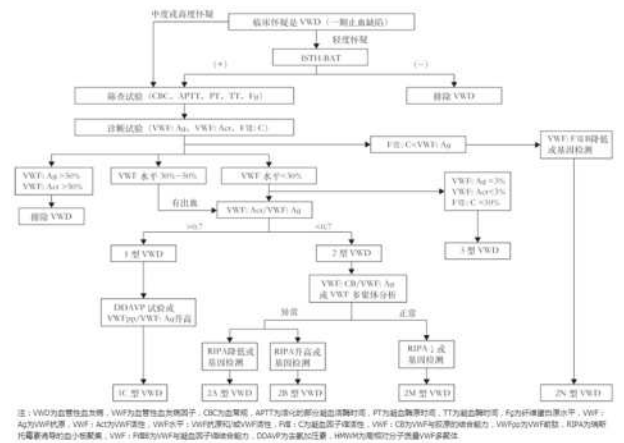
实验室检查特点

分型	VWF: Ag	VWF: RCo	FVIII: C	VWF: RCo/VWF: Ag 比值	RIPA	VWF 多聚体分析	DDAVP 试验反应
1 型	减低	减低	减低	>0.7	减低	正常	有效, 多聚体增多
2A 型	减低/正常	减低	减低/正常	<0.7	减低	缺乏大、中分子多聚物	部分有效
2B 型	减低/正常	减低	减低/正常	<0.7	增高	缺乏大分子多聚物	可能致血小板减少
2M 型	减低/正常	减低	减低/正常	<0.7	减低	正常	部分有效
2N 型	多数正常	多数正常	显著减低	>0.7	多数正常	正常	部分有效
3 型	缺如 (<3%)	缺如 (<3%)	显著减低	-	缺如	无	无效

注: VWF: 血管性血友病因子; GP Ib: 血小板膜糖蛋白 Ib; FVIII: 凝血因子 VIII; VWF: Ag: VWF 抗原; VWF: RCo: 瑞斯托霉素辅因子活性; FVIII: C: FVIII 促凝活性; RIPA: 瑞斯托霉素诱导血小板聚集; DDAVP: 去氨加压素。

VWD 症状及体征, 主要为皮肤及黏膜出血, 其中以牙龈及鼻出血最为常见。女性患者, 可能表现为月经过多或分娩后大量出血。出血的临床表现严重程度不等, 轻症 (大多为 I 型) 患者可能在外伤后出血不止, 或是进行拔牙、扁桃体切除等小手术时术后出血才首次发现该病。III 型 VWD 患者可能会出现皮肤下自发性大出血 (血肿), 并且在手术过程中有危及生命的出血风险。血小板功能良好, 很少出现瘀斑和紫癜。

VWD 的诊断, VWD 的诊断主要依据血浆血管性血友病因子 (VWF) 的相关实验室检测, 主要分为两类: 一是对其总蛋白浓度的测定, 即 VWF 抗原检测 (VWF: Ag); 二是对其生理功能的评估, 通常采用瑞斯托霉素辅因子活性检测来反映 VWF 介导血小板黏附的能力。具体诊断流程图如下:



注: VWD 为血管性血友病, VWF 为血管性血友病因子, CBC 为血常规, APTT 为活化部分凝血酶原时间, PT 为凝血酶原时间, TT 为凝血酶时间, Fg 为纤维蛋白原水平, VWF: Ag 为 VWF 抗原, VWF: RCo 为 VWF 活性, VWF: Ag/VWF: RCo 为 VWF 抗原/活性比值, FVIII: C 为凝血因子 VIII 促凝活性, VWF: C 为 VWF 促凝活性, VWF: C/VWF: Ag 为 VWF 促凝活性/抗原比值, RIPA 为瑞斯托霉素诱导血小板聚集, VWF: RCo/VWF: Ag 为 VWF 介导血小板黏附能力, DDAVP 为去氨加压素, RIPA 为瑞斯托霉素诱导血小板聚集。

VWD 的解析, 1 型 VWD 中, VWF 抗原、VWF 功能和血浆 VIII 因子水平出现同等程度的降低, 且 VWF: RCo/VWF: Ag >0.7, 如本案例 8%/10% >0.7, FVIII: 17.6%, 可根据实验室结果初步判断为 1 型。若检查结果不一致, 即 VWF 抗原浓度高于活性所预计的浓度, 需怀疑 2 型亚型。因 2 型 VWD 是 VWF 质的缺陷, 故 VWF 抗原水平高于预期值。多聚体分析可以进一步确定分型。3 型 VWD 患者检测不到 VWF 抗原, 并有 VIII 因子的明显缺乏。

VWD 的治疗, 去氨加压素或血源性含 VWF 的 VIII 因子浓缩制剂。除非 VWD 患者有活动性出血或进行侵入性操作 (如手术、拔牙), 否则不需要进行治疗。去氨加压素 (一种类似于血管加压素的物质) 可以刺激 VWF 释放到血浆中, 并可能增加因子 VIII 的水平。去氨加压素 (DDAVP) 对 1 型血管性血友病及部分 2 型 (如 2A、2M、2N 型) 患者具有治疗作用, 但对 3 型血管性血友病患者无效。此外, 在 2B 型血管性血友病中应谨慎使用该药物。对 2 型 VWD 患者、3 型 VWD 患者或正在接受更广泛侵入性手术的 1 型 VWD 患者, 治疗包括输注血源性含 VWF 的 VIII 因子浓缩制剂。女性患者若月经量重度增加, 短疗程口服氨甲环酸可减少出血。

总之, VWD 患者易出现瘀伤和紫癜, 通常是黏膜出血, 很少有关节出血; 确诊检查包括 VWF 抗原水平、VWF 功能和凝血因子 VIII 活性的测定; 去氨加压素或有时用含 VWF 的 VIII 因子浓缩物治疗, 可以用于活动性出血和侵入性手术前; 4. 口服氨甲环酸可能对月经过多的女性有帮助。

参考文献:

[1]中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血管性血友病诊断与治疗中国指南 (2022 年版). 中华血液学杂志, 2022, 43(1): 1-6.

[2]FOGARTY H, DOHERTY D, O'DONNELL JS. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol, 2020, 191(3): 329-339.

[3]SHARMA R, HABERLICHTER SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2019, 2019(1): 596-600

[4]PAGLIARI MT, BUDDE U, BARONCIANI L, et al. von Willebrand factor neutralizing and non-neutralizing alloantibodies in 213 subjects with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. J Thromb Haemost, 2023, 21(4): 787-799.