

乙二胺四乙酸依赖性假性血小板减少症简易纠正方案

郑 军, 黄秀霞(中国医科大学附属第一医院检验科, 沈阳 110001)

【摘要】 目的 乙二胺四乙酸(EDTA)依赖性假性血小板减少症标本通过肝素锂、枸橼酸钠及改良方案进行纠正, 对血小板测定结果进行评估, 建立一个简单、实用、且不延长结果报告时间(TAT)的方法。**方法** 征集 EDTA 依赖性假性血小板减少症志愿者 120 例, 同时收集肝素锂、枸橼酸钠、EDTA-K₃ 抗凝标本各一份, 其中 EDTA-K₃ 标本采用改良方法处理后再检测, 三组检测结果与参考方法的测定结果进行比较。评估差异有无统计学意义。**结果** 肝素锂、枸橼酸钠、改良方案的纠正率分别为 80.5%、39.2%、100.0%; 与参考方法比较, *P* 值分别 0.129、0.013、0.051。TAT 分别为(2.03±0.29)、(1.8±0.35)、(0.47±0.19)h。**结论** 肝素锂组的结果与参考方法测定结果相关性最好, 可比性最好。其次是改良组和枸橼酸钠组。改良方案对 TAT 影响最小、不用进行患者的二次采血, 并且结果与枸橼酸钠相似, 因此该改良方案可以用于临床上对 PTCP 标本的纠正。

【关键词】 EDTA 依赖性假性血小板减少症; 肝素锂; 枸橼酸钠

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)02-0177-02

Simple correcting scheme of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia ZHENG Jun, HUANG Xiu-xia (Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

【Abstract】 Objective To correct the specimens of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia(PTCT) by adopting heparin lithium, sodium citrate and the improved corrective solution and to evaluate the platelet detection results for establishing a simple, practical method without extending the results report time. **Methods** 120 volunteer of EDTA-dependent PTCT and each anti-coagulation specimen with EDTA-K₃, heparin lithium and sodium citrate were collected, in which the specimens of EDTA-K₃ was treated by the improved method and then the detection was conducted. The detection results in 3 groups were compared with the detection results by the reference method and whether having the statistical significance was evaluated. **Results** The corrective rates of heparin lithium, sodium citrate and improved corrective solution were 80.5%, 39.2% and 100.0%. Their *P* values were 0.129, 0.013 and 0.051 respectively. Their result report time(TAT) were(2.03±0.29), (1.8±0.35), (0.47±0.19) h respectively. **Conclusion** The results of the heparin lithium group has the best correlation and the detection results by the reference method and the best comparability, followed by the improved group and the sodium citrate group. The improved corrective scheme has the minimal influence on TAT and without needing to collect blood specimen twice, its detection results are close to those detected by the sodium citrate method. Therefore the improved corrective scheme can be used to correct the PTCP specimens in clinic.

【Key words】 EDTA-dependent PTCP; heparin lithium; sodium citrate

抗凝剂引起的假性血小板减少症(PTCP)随着真空采血系统的使用而不断增加。全血细胞分析通常以乙二胺四乙酸(EDTA)-K₃ 作为全血的抗凝剂, 引起血小板聚集也最为常见, 导致 EDTA 依赖性假性血小板减少症(EDTA-PTCP)的发生。但在日常工作中, 几乎所有的抗凝剂都会引起不同程度的血小板聚集。虽然没有证据证明 PTCP 可引发出血, 但是作为临床第二大血小板减少的原因, 如果诊断不及时, 会导致对患者的无效治疗^[1]; 因血小板减少而被迫停止患者的一些其他疾病的治疗, 如心脏瓣膜置换术后停用抗血小板药物等, 可能给患者造成不可弥补的伤害。将 EDTA-K₃ (采用改良方法测定)、肝素锂、枸橼酸钠抗凝全血检测后结果与参考方法进行比较, 评估其统计学意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011~2013 年医院就诊者中存在 PTCP 的志愿者 120 例, 分别收集 EDTA-K₃、枸橼酸钠、肝素锂抗凝标本。另外对 2010~2011 年 135 例 PTCP 患者中枸橼酸钠纠正 80 例, 肝素锂方法纠正 55 例, 统计结果报告时间

(TAT)。

1.2 仪器与试剂 Sysmex XE-5000 全自动血细胞分析仪; BD FACSCalibur 流式细胞仪; Sysmex F820 单通道血细胞计数仪。试剂均为原厂配套试剂。采血管(EDTA-K₃、肝素、枸橼酸钠)购于美国 BD 公司。

1.3 方法

1.3.1 常规检测 空腹 8 h, 静息状态抽取静脉全血于 EDTA-K₃ 管、枸橼酸钠管、肝素锂管内立即混匀, EDTA-K₃ 标本通过纠正方案后检测。为了除去小红细胞或红细胞碎片对血小板测定的影响。均采用全血细胞计数(CBC)+网织红细胞计数(RET)模式进行, 依次分为枸橼酸钠组、肝素锂组及改良组, 结果分别与参考方法结果进行比较。

1.3.2 改良方案检测 将标本混匀后, 吸取 0.5 mL 于微量离心管中, 连续击打 20 s 后测定。血小板参考方法参照 2005 年卫生部颁布的行业标准《WS/T244-2005 血小板计数参考方法》进行。

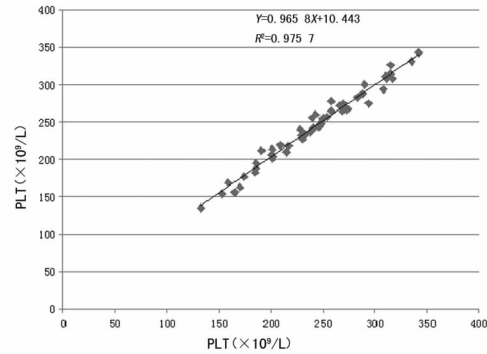
1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行分析, 计量数据

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并以偏差小于 $1/2CLIA'88$ 总允许误差为标准,判定临床可接受性。

2 结 果

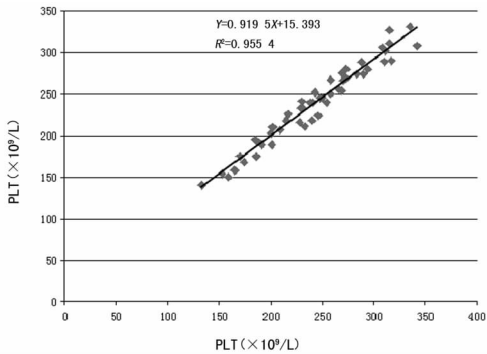
2.1 不同方法的纠正率 枸橼酸钠、肝素、改良法纠正率分别为 39.2%、80.5%、100.0%。与参考方法比较 P 值分别为 0.013、0.129、0.051。只有枸橼酸钠差异有统计学意义($P < 0.05$),其他方法差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但三种方法均临床可接受($Bias\% < 12.5\%$)。

2.2 不同方法的 TAT 枸橼酸钠、肝素及改良法 TAT 分别为 (1.8 ± 0.35) 、 (2.03 ± 0.29) 、 (0.47 ± 0.19) h。



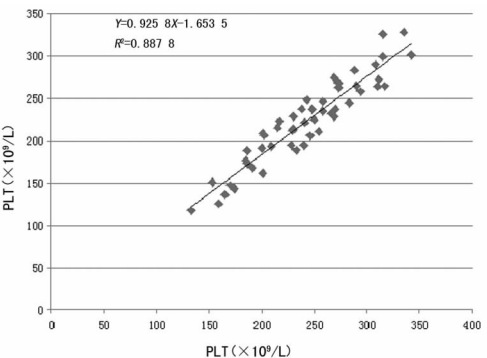
注:横坐标为参考方法测定的结果,纵坐标为肝素锂测定结果。

图 1 肝素锂抗凝结果



注:横坐标为参考方法测定的结果,纵坐标为改良的测定结果。

图 2 改良方法测定结果



注:横坐标为参考方法测定的结果,纵坐标为枸橼酸钠管标本测定结果。

图 3 枸橼酸钠抗凝结果

2.3 相关性分析 肝素锂与参考方法相关性分析的回归方程是 $Y = 0.9658X + 10.443$, $R^2 = 0.9757$,两种方法相关性好,见图 1。改良方法与参考方法相关性分析的回归方程是 $Y = 0.9195X + 15.393$, $R^2 = 0.9554$,两种方法相关性好,见图 2。

枸橼酸钠与参考方法相关性分析的回归方程是 $Y = 0.9258X - 1.6535$, $R^2 = 0.8878$,两种方法相关性有偏差,见图 3。

3 讨 论

EDTA-PTCP 是一种由常规诱导剂在体外引发的血小板的弱聚集现象,能够引发这种聚集的抗凝剂不局限于 EDTA,其他抗凝剂如枸橼酸钠、肝素均可引起^[2]。EDTA-PTCP 在无症状的人群中的发病率不到 0.2%,然而在住院患者中的发病率可高达 0.8%左右,平均为 0.5%,与国外的报道相符合^[3]。目前 EDTA-PTCP 的发生机制不清楚,它的存在是否会加重或改变其他疾病的血栓或血液学状态也没有得到临床研究的验证。国内外相关文献报道,EDTA-PTCP 均为散发,无年龄、性别、药物及个体特征的区别,无出血倾向及家庭史,其他血液与血栓学检查均提示无出血及血栓性疾病的可能。EDTA-PTCP 常在自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮)、长期重症疾病(如肿瘤、心血管疾病、肝脏疾病、格林巴利综合征)、手术治疗后、烧伤、某些炎症感染(肝炎、腮腺炎、风疹巨细胞病毒等)、某些药物(如美西律、阿昔单抗、抗菌药物等)应用后发生^[4-6]。也有文献报道 1 例 EDTA-PTCP 母亲所生的孩子也曾在一段时间内表现出 EDTA-PTCP^[7]。目前报道的可引起血小板凝集的免疫球蛋白主要是 IgG、IgM 和 IgA,同时存在 IgG 与 IgM 或者 IgG 和 IgA 也有报道,其中主要以 IgG 与 IgM 为主。

针对 PTCP,纠正方案包括手工采血镜检,硫酸阿米卡星纠正等^[8],国内也有相关报道使用阿米卡星纠正失败的案例报道^[9]。此外国内同行尝试使用多种药物(阿米卡星和塞氯匹定)研究不同药物对 PTCP 纠正的可能与相关性^[10]。也有部分关于氟化钠纠正的相关报道^[11]。目前,国内推荐方法是 3.8%枸橼酸钠抗凝管进行复检,由于枸橼酸钠是一种液体抗凝剂并且以 1:9 的抗凝比例添加,测定后会出现 10%的稀释误差,导致 3 种纠正方案中,枸橼酸钠的相关性最差。肝素锂抗凝 120 例仅有 39 例不能纠正,但是其引起白细胞的聚集和染色背景偏蓝,不适合进行常规血细胞分析。简易纠正方案是基于 PTCP 血小板的弱聚集的基础上,这种聚集在体外虽然不可逆,但是却很不牢固,适度震荡可以使血小板重新分散,并且不再聚集^[12]。测定结果优于枸橼酸钠纠正的结果,而且可以达到 100.0%的纠正率,由于这种纠正方案是对原始采样标本的处理,而且纠正方法简单,又不会延长标本的 TAT。其与参考方法的偏差小于 $1/2CLIA'88$ 的临床可接受限。

可见,相对于枸橼酸钠和肝素方案,纠正方案更加有效、合理,可以大大缩短 TAT 并减少患者的等待,也不会增加患者二次采样的经济与心理成本。

参考文献

[1] Yamaguchi M,Mayumi M,Kasuya T. A patient with ED-TA-dependent pseudothrombocytopenia who underwent emergent clipping surgery for a ruptured aneurysm[J]. Masui,1998,47(1):57-59.

[2] 何海洪,陈艳清,贾建,等. 枸橼酸钠和 EDTA 抗凝同时依赖的假性血小板减少症 1 例[J]. 广东医学,2013,23(2):3546-3547.

[3] Yoshikawa T,Nakanishi K,Maruta T,et al. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia occurring after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol,2006,36(8):527-531.

(下转第 181 页)

VP-16 及 VDS 均可出现不同程度的骨髓抑制,此三药组合不良反应方面,剂量限制性毒性为骨髓抑制,尽管 IFO 的毒性因分次给药而降低,但三药联用血液学毒性还是较明显,其中,白细胞减少率 90.6%,Ⅲ~Ⅳ度发生率 53.1%,血小板、血红蛋白减少率分别为 40.6%和 28.1%,并以 I~Ⅱ度多见,对于Ⅱ度以上白细胞减少者及时应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)升粒细胞治疗,对伴有粒细胞减少性感染者,给予抗生素治疗,对于既往行多程化疗、骨髓耐受性下降、骨髓储备功能下降者,为保护骨髓、缩短粒细胞恢复时间及有利于下一周期化疗按时进行,于化疗后 48 h 予以 G-CSF 保驾治疗,血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 或有出血倾向时,应用止血药物,重组人白细胞介素-11 升血小板治疗,必要时输注单采血小板悬液,Ⅲ~Ⅳ度贫血者输注红细胞悬液或重组人促红素注射液(rhEPO)予以纠正,经积极治疗后所有患者均安全度过骨髓抑制期。非血液学不良反应方面,恶心呕吐发生率占 46.9%,大多为 I~Ⅱ度,与本组化疗前后常规应用 5-HT₃ 受体拮抗剂如盐酸格拉司琼、托烷司琼等对症治疗有关。脱发发生率为 100%,其中Ⅲ~Ⅳ度发生率为 71.88%,少数有头晕、肝功能轻度异常、肾功能轻度异常,常规应用尿路保护剂 Mesna,无一例因 IFO 的丙烯醛代谢物引起出血性膀胱炎。

综上所述,目前对复发和难治性 NHL 的治疗还没有标准的解救方案,本文用 IEVD 方案治疗复发和难治性 NHL 患者近期疗效确切,尽管本方案骨髓抑制较重,但只要应用该方案时注意观察血象变化,及时采取干预措施,都能安全渡过危险期,因此,其不良反应可以耐受,是治疗复发和难治性 NHL 较好的二线解救方案,值得临床进一步推广应用。其远期疗效有待进一步随访观察。

参考文献

[1] 卢萍,宋容,吴立翔,等. 188 例非霍杰金淋巴瘤化疗前后骨髓象变化分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(17):2124-2127.

[2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京:科学出版社,1998:349-360.

[3] Cheson BD,Horning SJ,Coiffer B,et al. Report of an in-

ternational workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol,1999,17(4):1244-1253.

[4] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:994-997.

[5] 吕涛,郭淑利,徐晓燕. GDP 方案治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤临床疗效观察[J]. 中国医学工程,2013,21(4):62-63.

[6] 郝杰,李雪莲,李良群,等. MINE 与 ICE 方案治疗复发难治性淋巴瘤的疗效比较[J]. 实用癌症杂志,2012,27(1):61-63.

[7] 唐文,罗勇忠. 复发性非霍奇金淋巴瘤应用 IEBP 治疗 35 例疗效观察[J]. 中国当代医药,2011,18(34):23-24.

[8] 朱尊民,周剑峰,袁晓莉. IVAG 方案治疗难治性复发性非霍奇金淋巴瘤 27 例近期疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(1):98-99.

[9] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2009:237.

[10] 韩锐. 肿瘤化疗的临床药理学[M]//张天泽,徐光炜. 肿瘤学. 天津:天津科学技术出版社,1996:661-711.

[11] 李启英,李代蓉,项颖. 吉西他滨联合地塞米松和顺铂方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的临床疗效观察[J]. 重庆医学,2012,41(14):1368-1369.

[12] 苏智祥,于滨,张燕军. MMAD 方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J]. 海南医学,2012,23(15):60-61.

[13] 王伟,周学义,薛玉宝,等. 反应停联合 DICE 方案治疗难治性复发型非霍奇金淋巴瘤疗效分析[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(1):149-151.

[14] Dancey J,Steward WP. The role of vindesine in oncology recommendations after 10 years, experience[J]. Anticancer Drugs,1995,6(5):625-636.

(收稿日期:2014-04-21 修回日期:2014-08-22)

(上接第 178 页)

[4] Nair SK,Shah R,Petko M,et al. Pseudothrombocytopenia in cardiac surgical practice[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,2007,6(4):565-566.

[5] Carrillo-Esper R,Contreras-Domínguez V. Pseudo thrombocytopenia induced by ethylenediaminetetraacetic acid in burned patients [J]. Circulation,2004,72(4):335-338.

[6] Tu CH, Yang S. Olanzapine-induced EDTA-dependent pseudothrom-bocytopenia [J]. Psychosomatics,2002,43(5):421-423.

[7] Chiurazzi F, Villa MR, Rotoli B. Transplacental altransmission of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia [J]. Haematologica,1999,84(7):664:665.

[8] 赵丽艳,刘昕鸣,庞孟煜,等. 硫酸阿米卡星对 EDTA 依赖性假性血小板减少症血小板聚集的解离作用[J]. 吉林大

学学报:医学版,2010,36(1):178-182.

[9] 张景全,陈骊婷,石厚荣,等. 两例 EDTA 依赖性假性血小板减少应用阿米卡星无效探讨[J]. 检验医学,2014,29(6):676-678.

[10] 赵凯华,周雄辉,刘强. 两种药物对 EDTA 依赖性血小板聚集的抑制作用比较[J]. 西南国防医药,2013,23(6):589-590.

[11] 胡先泳,张宏伟. 探讨药物对 EDTA 依赖性血小板聚集的抑制和解离作用[J]. 临床血液学杂志:输血与检验版,2014,11(2):272-274.

[12] Sinha SK,Mandal PK,Mallick J. Pseudothrombocytopenia—a caveat[J]. J Indian Med Assoc,2011,109(7):476-478.

(收稿日期:2014-04-22 修回日期:2014-09-13)