

## 特殊类型的血小板无力症

周鹭 王兆钺 阮长耿

**Special type of Glanzmann's thrombasthenia** Zhou Lu, Wang Zhaoyue, Ruan Changgeng  
Corresponding author: Ruan Changgeng, Key Lab of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: ruanchanggeng@suda.edu.cn

经典的血小板无力症是一种罕见的遗传性血小板疾病,发病率为1/50万<sup>[1-2]</sup>。以常染色体隐性遗传方式遗传,多见于近亲婚配家庭。患者自幼出现轻到重度皮肤黏膜出血,女性以月经增多最为常见。血小板形态和数量正常,但对二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸、凝血酶等生理诱聚剂反应低下或缺如,而对瑞斯托霉素反应正常。该病的发病机制是由于17号染色体长臂21-23位的ITGA2B或ITGB3基因突变导致血小板表面 $\alpha$  II b $\beta$ 3表达下降或者功能缺陷。根据 $\alpha$  II b $\beta$ 3质或量的改变,分为I型(<5%)、II型(5%~20%)、III型(20%~50%)和变异型(表达正常但功能缺陷)。除经典血小板无力症外,还有更为罕见的特殊类型的血小板无力症。后者虽然表现为和经典血小板无力症相同的血小板聚集功能障碍,但是在遗传方式、发病机制、合并症等方面都与经典的血小板无力症具有很大的差异。本文就特殊类型的血小板无力症进行综述。

### 一、血小板无力症样综合征

生理状态下, $\alpha$  II b $\beta$ 3以“折叠”的静息构象表达于血小板表面。当细胞内的蛋白分子 talin 和 kindlin-3 结合 $\beta$ 3的胞内区域,解锁“抑制开关”后,跨膜区构象发生改变, $\alpha$  II b $\beta$ 3的胞外结构域“伸直”,从而形成 $\alpha$  II b $\beta$ 3的激活构象,暴露出纤维蛋白原的结合表位。因此 $\alpha$  II b $\beta$ 3跨膜区及包括胞内区域在内的膜近端结构是影响 $\alpha$  II b $\beta$ 3激活构象的重要结构。这些区域的基因突变会导致 $\alpha$  II b $\beta$ 3的异常激活。

研究显示破坏D723-R995形成的盐桥结构( $\beta$ 3D723H和 $\alpha$  II bR995W)<sup>[3-4]</sup>、跨膜区高度保守的GFFKR序列( $\alpha$  II bG991C和F993del)<sup>[5]</sup>、 $\beta$ 3 IEGF功能域中的二硫键(C560R)<sup>[6]</sup>

以及胞质尾部 $\beta$ 3的膜近端区域( $\beta$ 3L718P)<sup>[7]</sup>都会引起 $\alpha$  II b $\beta$ 3处于持续激活状态,导致结合纤维蛋白原的功能下降,血小板不能聚集。这些血小板无力症患者表现为常染色体显性遗传,血小板形态异常,巨核细胞、血小板生成减少,称为“血小板无力症样综合征”。

血小板起始于造血干细胞,后者在血小板生成素(TPO)的刺激下向巨核系分化发育<sup>[8]</sup>。巨核细胞胞质伸出长的丝状延伸,形成前血小板。后者伸入到骨髓血管腔中,被血流剪切力剪切成单个的血小板。经典血小板无力症患者即使在 $\alpha$  II b $\beta$ 3完全缺如的情况下(I型血小板无力症)血小板数量仍正常,说明 $\alpha$  II b $\beta$ 3的表达量不会影响血小板的生成。血小板无力症样综合征患者血小板轻到中度减少且形态异常,说明 $\alpha$  II b $\beta$ 3的激活状态与血小板生成有关。可能机制为:①胶原是巨核细胞生成的负性调控因子,而基质来源的因子-1(SDF-1)是控制前血小板生成的关键因子<sup>[9]</sup>。激活的 $\alpha$  II b $\beta$ 3通过改变巨核细胞表面接触纤维连接蛋白和胶原之间的平衡,干扰成熟巨核细胞迁移至SDF-1分泌的沿血管管腔分布的内皮细胞来影响血小板的生成<sup>[10-11]</sup>。②微管形成是巨核细胞骨架重塑和前血小板生成的重要步骤。体外研究发现,持续激活的 $\alpha$  II b $\beta$ 3可以使CHO细胞(Chinese hamster ovary cell)以及巨核细胞形成异常微管,继而出现异常的胞质延伸,导致血小板生成减少<sup>[3,12-13]</sup>。

### 二、没有ITGA2B或ITGB3基因突变血小板无力症

许多大样本研究发现,部分血小板无力症患者尽管在临床表现、血小板聚集功能和血小板表面糖蛋白表达方面都符合经典的血小板无力症,但是却检测不到ITGA2B或ITGB3基因的致病性突变,这部分患者大约占全部血小板无力症患者的20%<sup>[14]</sup>。关于这部分患者是否属于血小板无力症存在争议。有学者认为ITGA2B或ITGB3的基因突变是血小板无力症发病的根本原因,如果未能在这两个基因上发现突变则应该排除血小板无力症的诊断。但更多学者认为这部分患者不能排除血小板无力症的诊断,理由如下:①有些患者可能存在基因的大片段缺失,用目前的实验手段无法检测到。② $\alpha$  II b $\beta$ 3结合配体前需与调节蛋白结合,从静息状态转化成激活状态。Talin和Kindlin等调节蛋白通过结合胞质中的 $\beta$ 3尾端传递内向外信号,在 $\alpha$  II b $\beta$ 3的激活中发挥重要的作用<sup>[15-16]</sup>。调节蛋白或者 $\alpha$  II b $\beta$ 3与调节蛋白结合部位的缺陷都会导致血小板无力症的发生。③转录调节因子缺陷或者 $\alpha$  II b和 $\beta$ 3转录后修饰机制的异常也可能影响 $\alpha$  II b $\beta$ 3的激活导致血小板无力症。

明确血小板无力症患者的致病基因有助于深入了解其发病机制,探索新的治疗方法。全基因组测序有助于发现与

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.021

基金项目:江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZX2016002)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心[周鹭(南通大学附属第一医院血液科,226001)、王兆钺、阮长耿]

通信作者:阮长耿,Email: ruanchanggeng@suda.edu.cn

$\alpha$  II b $\beta$ 3 功能相关的新的基因缺陷。但是由于对  $\alpha$  II b $\beta$ 3 的作用机制还存在认识的盲区,目前很难将发现的新的基因缺陷与疾病表型联系在一起。所以当患者的致病基因未明时,应该基于临床表现、血小板聚集功能和糖蛋白检测结果尽早做出诊断,这一点在及早控制患者病情上十分重要。

### 三、血小板无力症伴血栓形成

$\alpha$  II b $\beta$ 3 介导血小板与纤维蛋白原的结合,主要与动脉血栓形成相关。当  $\alpha$  II b $\beta$ 3 的表达减少或者功能缺陷,则表现为出血表型、动脉血栓不能形成,对静脉血栓的形成没有影响。因此,血小板无力症患者合并动脉血栓非常罕见,但时有血小板无力症患者合并静脉血栓的报道<sup>[17]</sup>。这些患者有如下特点:①具有促凝因素,例如老年人、吸烟、因子 V G1691A 突变、狼疮抗凝物阳性、股静脉导管置入、长期制动、长途旅行等。②存在自身抗体:输血可能产生抗 GP II b/III a 抗体,常伴有血小板减少。研究显示,抗体通过结合  $\beta$ 3 亚单位,促进血小板激活,释放促凝颗粒,导致血栓形成<sup>[18]</sup>。Phillips 和 Richards<sup>[19]</sup> 报告了 1 例 2 岁血小板无力症女性患儿在输注血小板和置入股动脉导管 24 h 内发生了肢端深静脉血栓形成。Kilincaslancan 等<sup>[20]</sup> 报告了 1 例发生大量月经出血及血尿的 16 岁女性血小板无力症患者,在输注血小板后 1 周内发生泌尿系统血栓形成。这些病例表明血小板无力症患者输注血小板可能诱发血栓事件,当给予具有血栓形成风险的干预治疗时,输注血小板要格外谨慎。③出血程度轻重不一。血小板无力症的临床出血表现存在异质性,有些患者出血表现较轻,有些较重。在这些合并血栓的血小板无力症患者中,同样存在出血程度的轻重不一,出血并没有因为血栓形成而减轻。④性别和年龄分布无明显倾向性。静脉血栓在儿童中非常少见。但是在某些情况下仍然具有发生静脉血栓的较高风险。儿童静脉血栓栓塞症发生的首要危险因素是中心静脉导管置入。

合并血栓形成的血小板无力症治疗是个难点。治疗主要分为止血和溶栓两个部分。两种治疗相互矛盾、相互干扰,保持平衡是关键。①止血方面,对大多数患者而言,首选局部加压止血。若疗效不佳,则应用纤溶抑制剂氨甲环酸,或者重组人凝血因子 VIIa。血小板输注可能会产生抗体,可以使用 HLA 配型的血小板。②溶栓方面,由于未分级肝素具有可逆性,容易在抗凝不足和过度抗凝之间进行监测,因此是一个可选择的治理。低分子肝素也是一个可选择的治理,但是需要把总量分开使用以降低活性峰值。也有长期使用低分子肝素的报道。

### 四、获得性血小板无力症

获得性血小板无力症是一种少见的继发性血小板聚集功能异常的出血性疾病。与遗传性血小板无力症不同,该病不涉及 ITGA2B 或者 ITGB3 基因的改变,而是由于体内产生抗血小板的自身抗体引起。自身抗体与血小板表面  $\alpha$  II b $\beta$ 3 或者相似表位结合,导致血小板聚集功能异常。患者自幼无异常出血表现,多继发于淋巴系统增殖性疾病、自身免疫性疾病、服用某些药物、输血或者器官移植后。实验室检查示

出血时间延长、血小板数量和形态正常、血小板聚集功能异常而表面膜糖蛋白表达正常。血浆中可检测到抗  $\alpha$  II b $\beta$ 3 抗体。目前报道的获得性血小板减少症有 20 例(女 16 例,男 4 例),除 1 例为幼年发病以外,其余均为成年后发病。9 例继发于淋巴系统增殖性疾病,以霍奇金淋巴瘤最多,6 例继发于免疫系统疾病,1 例继发于双氯酚酸,4 例无明确的潜在疾病。获得性血小板无力症的出血表现大多较重,但其出血没有明显的规律性,有时自行缓解,有时在治疗原发病后好转,但有时并不随着原发病的好转而好转。有 2 例患者在血小板聚集功能纠正后继发了深静脉血栓形成,可能是因为抗体结合到  $\beta$ 3 亚单位,促进血小板激活,释放促凝颗粒,导致血栓形成<sup>[18]</sup>。获得性血小板无力症的诊断主要依靠严重的出血表现、有继发因素、血小板聚集功能异常、糖蛋白表达正常、血浆中有抗  $\alpha$  II b $\beta$ 3 抗体。治疗主要包括血浆置换、免疫抑制和原发病的治疗。

### 五、结语

单基因遗传病的研究对进一步认识基因功能,开发治疗药物具有重要的意义。关于特殊类型的血小板无力症,还有很多未知等待我们进一步探索。

### 参考文献

- [1] Di Minno G, Coppola A, Di Minno MN, et al. Glanzmann's thrombasthenia (defective platelet integrin alphaIIb-beta3): proposals for management between evidence and open issues [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(6):1157-1164. DOI: 10.1160/TH09-04-0225.
- [2] 王兆钺,阮长耿. 血小板无力症治疗的现状和展望[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 430-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.018.
- [3] Ghevaert C, Salsmann A, Watkins NA, et al. A nonsynonymous SNP in the ITGB3 gene disrupts the conserved membrane-proximal cytoplasmic salt bridge in the alphaIIb beta3 integrin and cosegregates dominantly with abnormal proplatelet formation and macrothrombocytopenia [J]. *Blood*, 2008, 111(7):3407-3414. DOI: 10.1182/blood-2007-09-112615.
- [4] Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, et al. Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117(20): 5479-5484. DOI: 10.1182/blood-2010-12-323691.
- [5] Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, et al. Demonstration of novel gain-of-function mutations of  $\alpha$ IIb $\beta$ 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2013, 1(2):77-86. DOI: 10.1002/mgg3.9.
- [6] Fang J, Nurden P, North P, et al. C560R $\beta$ 3 caused platelet integrin  $\alpha$ II b  $\beta$ 3 to bind fibrinogen continuously, but resulted in a severe bleeding syndrome and increased murine mortality [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(6):1163-1171. DOI: 10.1111/jth.12209.

- [7] Jayo A, Conde I, Lastres P, et al. L718P mutation in the membrane- proximal cytoplasmic tail of beta 3 promotes abnormal alpha IIb beta 3 clustering and lipid microdomain coalescence, and associates with a thrombasthenia- like phenotype [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (7):1158- 1166. DOI: 10.3324/haematol.2009.018572.
- [8] Geddis AE. Megakaryopoiesis[J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(3): 212-219. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.001.
- [9] Chen Z, Naveiras O, Balduini A, et al. The May-Hegglin anomaly gene MYH9 is a negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway[J]. *Blood*, 2007, 110(1): 171-179. DOI: 10.1182/blood-2007-02-071589.
- [10] Sabri S, Jandrot-Perrus M, Bertoglio J, et al. Differential regulation of actin stress fiber assembly and proplatelet formation by alpha2beta1 integrin and GPVI in human megakaryocytes [J]. *Blood*, 2004, 104(10):3117-3125. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4398.
- [11] Malara A, Gruppi C, Rebuzzini P, et al. Megakaryocyte-matrix interaction within bone marrow: new roles for fibronectin and factor XIII- A [J]. *Blood*, 2011, 117 (8):2476- 2483. DOI: 10.1182/blood-2010-06-288795.
- [12] Schaffner-Reckinger E, Salsmann A, Debili N, et al. Overexpression of the partially activated alpha (IIb) beta3D723H integrin salt bridge mutant downregulates RhoA activity and induces microtubule- dependent proplatelet- like extensions in Chinese hamster ovary cells [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(7):1207- 1217. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03494.x.
- [13] Hauschner H, Mor- Cohen R, Messineo S, et al. Abnormal cytoplasmic extensions associated with active  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 are probably the cause for macrothrombocytopenia in Glanzmann thrombasthenia- like syndrome [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(3):302-308. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000241.
- [14] Sandrock-Lang K, Oldenburg J, Wiegner V, et al. Characterisation of patients with Glanzmann thrombasthenia and identification of 17 novel mutations[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(4): 782-791. DOI: 10.1160/TH14-05-0479.
- [15] Coller BS.  $\alpha$ IIb $\beta$ 3: structure and function [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 Suppl 1:S17-25. DOI: 10.1111/jth.12915.
- [16] Provasi D, Negri A, Coller BS, et al. Talin- driven inside- out activation mechanism of platelet  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 integrin probed by multimicrosecond, all-atom molecular dynamics simulations[J]. *Proteins*, 2014, 82(12):3231-3240. DOI: 10.1002/prot.24540.
- [17] Girolami A, Sambado L, Bonamigo E, et al. Occurrence of thrombosis in congenital thrombocytopenic disorders: a critical annotation of the literature[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(1):18-22. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283597634.
- [18] Gao C, Boylan B, Bougie D, et al. Eptifibatid- induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require Fc $\gamma$ RIIa and the integrin beta3 cytoplasmic domain [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(3):504-511. DOI: 10.1172/JCI36745.
- [19] Phillips R, Richards M. Venous thrombosis in Glanzmann's thrombasthenia [J]. *Haemophilia*, 2007, 13 (6):758- 759. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01555.x.
- [20] Kilincaslan H, Leblebisatan G, Tepeler A, et al. Formation of obstructing blood clot in the ureter in a patient with Glanzmann's thrombasthenia [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(8):735-737. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32834a5c4c.

(收稿日期:2017-12-13)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

## 关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部