

血管性血友病诊断与治疗中国专家共识(2012 年版)

中华医学会血液学分会血栓与止血学组

一、概述

血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)是最常见的遗传性出血性疾病,患者 von Willebrand 因子(von Willebrand factor, VWF)基因突变导致血浆 VWF 数量减少或质量异常。

VWF 由血管内皮细胞与巨核细胞合成。VWF 的主要作用:①与血小板糖蛋白(GP) I b-IX-V 复合物及内皮下胶原结合,介导血小板黏附至血管损伤部位;②作为因子 VIII(FVIII)的载体,具有稳定 FVIII 的作用。根据 VWD 发病机制, VWD 可分为三种类型:1 型为 VWF 量的减;3 型为 VWF 量显著减少或缺如;2 型为 VWF 质的缺陷,又可分为 2A 型缺乏 VWF 高分子多聚物,血小板黏附活性降低;2B 型 VWF 与 GP I b 亲和力增加,导致高分子多聚物减少;2M 型血小板黏附活性降低,但 VWF 多聚物正常;2N 型 VWF 与 FVIII 亲和力降低,导致 FVIII 活性显著减少。

二、临床表现特征

1. 自幼发病,以皮肤、黏膜出血为主,表现为皮肤瘀点瘀斑、鼻出血和齿龈出血,女性月经增多。重者可发生内脏出血。关节、肌肉水肿少见。

2. 多为自发性出血或外伤、手术后过度出血。

3. 在出血程度上有较大的个体差异,部分 1 型 VWD 患者无自发性出血表现。

4. 有或无出血表现家族史,有家族史者符合常染色体显性或隐性遗传规律。

三、实验室检查

1. 出血筛选试验:①全血细胞计数;②APTT/PT;③血浆纤维蛋白原测定:筛选检查结果多正常或仅有 APTT 延长且可被正常血浆纠正。

2. VWD 诊断试验:①血浆 VWF 抗原测定(VWF: Ag);②血浆 VWF 瑞斯托霉素辅因子活性(VWF: RCo);③血浆 FVIII 凝血活性(FVIII: C)。

3. VWD 分型诊断试验:①血浆 VWF 多聚体分析;②瑞斯托霉素诱导的血小板聚集(RIPA);③血浆 VWF 胶原结合试验(VWF: CB);④血浆 VWF 与 FVIII 结合活性(VWF: FVIII B)。

对有明确出血史或出血性疾病家族史患者,建议分步进行上述实验室检查,以明确 VWD 诊断并排除其他出血相关

疾病。

四、诊断

1. 有或无家族史,有家族史者符合常染色体显性或隐性遗传规律。

2. 有自发性出血或外伤、手术后出血增多史,并符合 VWD 临床表现特征。

3. 血浆 VWF: Ag < 30% 和(或) VWF: RCo < 30%, FVIII: C < 30% 见于 2N 型和 3 型 VWD。

4. 排除血友病、获得性 VWD、血小板型 VWD、遗传性血小板病等。

VWD 分型诊断参见附表 1。

五、治疗

在出血发作时或围手术期,通过提升血浆 VWF 水平发挥止血效果,并辅以其他止血药物。应根据 VWD 类型和出血发作特征选择治疗方法。

1. 1-去氨基-8-右旋-精氨酸血管加压素(DDAVP; 弥凝):通过刺激血管内皮细胞释放储备的 VWF 等机制提升血浆 VWF 水平。适用于 1 型 VWD,对 2A、2M、2N 型 VWD 部分有效,对 3 型 VWD 无效,对 2B 型 VWD 慎用。推荐剂量:0.3 μg/kg,稀释于 30~50 ml 生理盐水中,缓慢静脉注射(至少 30 min)。间隔 12~24 h 可重复使用,但多次使用后疗效下降。DDAVP 不良反应有面部潮红、头痛、心率加快等,反复使用可发生水潴留和低钠血症,需限制液体摄入;对胎儿、妊娠妇女及有心脑血管疾病的老年患者慎用。

2. 替代治疗:适用于出血发作或围手术期的各型 VWD 患者,以及 DDAVP 治疗无效患者。选用血源性含 VWF 的 FVIII 浓缩制剂;如条件限制可使用冷沉淀物或新鲜血浆,但存在输血相关疾病传播风险。使用剂量依 VWD 类型和出血发作特征而定。剂量标定以制剂的 FVIII: C 单位数为准。推荐剂量:严重出血或大型手术者,首次或术前用量 40~60 U/kg,维持量每 12~24 h 20~40 U/kg,持续 7~14 d;中度出血或小型手术者,首次或术前用量 30~60 U/kg,维持量每 12~24 h 20~40 U/kg,持续 1~5 d;轻度出血或拔牙、简单有创操作可单次使用 20~30 U/kg,观察。

3. 其他治疗:①抗纤溶药物:6-氨基己酸首剂 4~5 g,静脉滴注;后 1 g/h 至出血控制;24 h 总量不超过 24 g。氨甲环酸 10 mg/kg 静脉滴注,每 8 h 1 次。抗纤溶药物偶有血栓形成危险,血尿者禁用。齿龈出血时可局部使用。②局部使用凝血酶或纤维蛋白凝胶对皮肤黏膜出血治疗有辅助作用。

4. 女性 VWD 患者的治疗:①伴月经增多的 VWD 患者:首先需排除其他与月经增多相关的妇科疾病;在前述 VWD

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.023

通信作者:阮长耿,余自强,苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所 215006, Email: cshcma@medmail.com.cn

表 1 血管性血友病特征与分型

特征	1 型	2A 型	2B 型
遗传方式	常染色体显性	常染色体显性或常染色体隐性	常染色体显性
出血倾向	轻、中度	多中度,个体差异大	多中度,个体差异大
VWF: Ag	减低	减低或正常	减低或正常
VWF: RCo	减低	减低	减低
FVIII: C	减低	减低或正常	减低或正常
VWF: RCo/VWF: Ag	正常	减低或正常	减低或正常
RIPA	减低或正常	减低	增加
VWF 多聚体	正常	异常(缺乏大、中分子多聚物)	异常(缺乏大分子多聚物)
DDAVP 治疗反应	有效,VWF 多聚体增加	部分有效,VWF 中分子多聚体增加	慎用,可导致血小板减少

特征	2M 型	2N 型	3 型
遗传方式	常染色体显性或常染色体隐性	多为常染色体隐性	常染色体隐性或共显性
出血倾向	多中度,个体差异大	多中度,个体差异大	重度
VWF: Ag	减低或正常	多数患者正常	缺如
VWF: RCo	减低	多正常	缺如
FVIII: C	减低或正常	显著减低	显著减低
VWF: RCo/VWF: Ag	减低或正常	正常	-
RIPA	减低	多正常	缺如
VWF 多聚体	正常	正常	无
DDAVP 治疗反应	部分有效,VWF 多聚体增加	部分有效,VWF 多聚体增加	无效

注:VWF:血管性血友病因子;VWF: Ag:VWF 抗原(正常参考值:≥30%~200%;缺如指<3%);VWF: RCo:VWF 瑞斯托霉素辅因子(正常参考值:≥30%;缺如指<3%);FVIII: C:因子VIII活性(正常参考值:60%~160%);VWF: RCo/VWF: Ag:正常参考值:>0.5~0.7;RIPA:瑞斯托霉素诱导的血小板聚集(正常参考值:50%~80%);DDAVP:1-去氨基-8-右旋-精氨酸血管加压素;-:无参考意义

治疗的基础上,推荐使用含孕激素类药治疗月经增多。此外,宫内节育装置左炔诺孕酮宫内缓释系统对控制月经增多效果良好。子宫内切术或子宫切除术仅适用于常规治疗无效的 VWD 患者。②出血性卵巢囊肿:部分女性 VWD 患者发生出血性卵巢囊肿或黄体破裂出血,引起急腹症。治疗方法包括 VWF 替代治疗、抗纤溶药物等,对重症患者需急

症手术治疗。术后口服避孕药可预防复发。③妊娠 VWD 妇女可正常妊娠,但出血、流产的发生率增高,多发生于妊娠前 3 个月。

(收稿日期:2012-10-24)
(本文编辑:徐丽娟)

· 消息 ·

欢迎订阅 2013 年《中华血液学杂志》

《中华血液学杂志》是中华医学会主办的血液学专业综合性学术期刊,报道我国临床和实验血液学及输血研究的新成果以及国内外血液学领域的新理论、新技术、新方法和新进展,是我国血液学领域的核心期刊。本刊以我国临床血液学、实验血液学、中心血站(库)、医学检验工作者以及医学院校师生为读者对象。

本刊为月刊,每期定价 20.00 元,全年 240.00 元。邮发代号 6-54。请您通过邮局订阅。若错过征订期,可直接向《中华血液学杂志》杂志社订阅。直接订阅全年杂志优惠价 210 元。

地址:天津市和平区南京路 288 号,邮政编码:300020。收款人:《中华血液学杂志》杂志社。汇款单上请注明所购杂志年份、刊期、册数。如需挂号,每册需加挂号费 3.00 元。电话:(022)27304167,23909430,传真:(022)27304167。

本刊编辑部

血管性血友病诊断与治疗中国专家共识(2012年版)

作者: [中华医学会血液学分会血栓与止血学组](#)

作者单位:

刊名: [中华血液学杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Hematology](#)

年, 卷(期): 2012, 33(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201211023.aspx