

# 2012版血管性血友病诊断与治疗 中国专家共识解读\*

阮长耿<sup>1</sup> 余自强<sup>1</sup>

[关键词] 血管性血友病;诊断;治疗;共识;解读

[中图分类号] R554 [文献标志码] A [文章编号] 1004-2806(2013)03-0147-02

血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)是最常见的遗传性出血性疾病<sup>[1]</sup>,以反复皮肤、黏膜出血为主要临床表现。由于VWD在临床表现上有较大的异质性,在诊断上依赖特殊实验检查,易被忽视或误诊。结合以往国内VWD诊疗指南<sup>[2-4]</sup>和国际VWD研究成果<sup>[5-6]</sup>,中华医学会血液学分会血栓与止血学组制定了“血管性血友病诊断与治疗中国专家共识(2012版)”,这将对我国VWD规范化临床诊治起到积极推动作用。

VWD患者以皮肤黏膜出血为主要特征,但在临床表现上有较大的异质性<sup>[7-9]</sup>。轻型患者可无自发性出血,仅在外伤后出现出血难止。重症者除自发性皮肤黏膜出血外,可发生关节、肌肉出血或内脏出血,严重者危及生命。在临床实践中,需注意与其他原因所致的出血相鉴别。由于在健康人群中存在不同程度的出血症状,ISTH建议采用评分法定量评估患者的出血严重程度,如男性积分 $\geq 3$ 分,女性积分 $\geq 5$ 分提示存在出血过多,需进行相应的实验室检查<sup>[10]</sup>。

本共识推荐VWD实验室检查分三个步骤进行。筛选试验可鉴别血小板数量异常、凝血功能异常等其他病因引起出血,对可疑VWD患者进行诊断试验。VWD诊断试验推荐进行血浆VWF抗原(VWF:Ag)、血浆VWF瑞斯托霉素辅因子活性(VWF:RCo)、血浆因子Ⅷ凝血活性(FⅧ:C)测定。对VWD患者需进行分型诊断试验以准确分型。

VWD诊断依赖临床表现和全面的实验室检查。结合文献资料<sup>[5]</sup>,本共识推荐的诊断试验各指标的阈值为血浆VWF:Ag $< 30\%$ 、VWF:RCo $< 30\%$ 、FⅧ:C $< 30\%$ 。这不仅可以减少正常人群血浆VWF水平变异的对诊断的影响,也尽可能提高对VWD的诊断效率。由于VWD基因突变的复杂性,目前在VWD的诊断中不常规进行VWF基因突变检测。鉴于VWF:Ag和VWF:RCo检测的变异系数较大,因而在临床实际工作中进行重复检测

常常很有必要,诊断或排除VWD不应该只根据单次实验室的检测值,除非大大低于正常值的下限。在临床实践中,按上述标准诊断3型和2型VWD多无困难,但1型VWD的诊断有时较为麻烦,尤其是当血浆VWF水平持续低于正常水平低限时。尽管血浆VWF水平受到血型、激素、年龄及应急等多种因素影响,如患者血浆VWF水平 $< 30\%$ 、有明显的出血症状及阳性家族史者,可诊断为1型VWD<sup>[11]</sup>。

VWD需与血小板型VWD、获得性VWD、血友病等相鉴别。血小板型VWD因血小板膜糖蛋白GPIb链突变导致与VWF结合能力增强所致,患者血小板与正常血浆混合后,也能被低浓度的瑞斯托霉素诱导血小板聚集,借此可以与2B型VWD鉴别。获得性VWD常继发于良性或恶性B细胞疾病、自身免疫性疾病、甲状腺功能减退症、恶性肿瘤、药物(如丙戊酸钠、环丙沙星)等,患者血浆中抗VWF抗体诱发VWF清除加速。3型VWD和2N型VWD患者血浆因子Ⅷ活性显著降低,在临床表现和实验室检查等方面与血友病相似,需注意鉴别。建议将血浆VWF水平测定作为血友病筛查项目之一,排除VWD可能。

VWD治疗目的是预防和控制出血。治疗策略包括非替代治疗(如DDAVP、抗纤溶药物)和使用含VWF组分的浓缩物进行替代治疗。VWD治疗方案的选择取决于VWD类型及其严重程度。建议对初诊的VWD患者进行DDAVP诊断性治疗,以判断对DDAVP的反应情况,并为今后的治疗选择提供依据。抗纤溶药物能够稳定止血栓,可以作为重要的VWD辅助治疗措施,主要用于皮肤黏膜出血和月经出血过多患者。VWD替代治疗首选中纯度因子Ⅷ浓缩物,调整剂量和时间主要依据出血发生的部位和严重程度,使用剂量和监测以因子Ⅷ活性单位数和血浆因子Ⅷ活性水平作为参照。

此次制定的VWD诊疗中国专家共识可能会存在不完备之处,有待听取同仁们的意见,再版时予以修订。

## 参考文献

[1] BOWMAN M, HOPMAN WM, RAPSON D, et al. A

\* 基金项目:江苏省临床医学中心(No:ZX201102);2012江苏省临床医学科技专项(No:BL2012005)

<sup>1</sup> 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(江苏苏州,215006)

- prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) in a pediatric primary care population[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55: 171-173.
- [2] 首届中华医学会血液学会血栓与止血学术会议有关出血性疾病的诊断标准[J]. *中华血液学杂志*, 1987, 8(3): 183-185.
- [3] 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: 312-318.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南血液学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 113-114.
- [5] NICHOLS W L, HULTIN M B, JAMES A H, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)[J]. *Haemophilia*, 2008, 14: 171-232.
- [6] JOHNSEN J M, GINSBURG D. von Willebrand disease[M]//KAUSHANSKY K, LICHTMAN MA, BEULTER E, et al. *Williams Hematology*. 8th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010: 2069-2087.
- [7] 张敬宇, 王迎春, 杨琳, 等. 血管性血友病 100 例回顾分析[J]. *临床荟萃*, 2003, 18(10): 581-582.
- [8] 王兆钺. 血管性血友病[J]. *临床内科杂志*, 2004, 21(12): 802-805.
- [9] CHEN Y C, CHAO T Y, CHENG S N, et al. Prevalence of von Willebrand disease in women with iron deficiency anaemia and menorrhagia in Taiwan[J]. *Haemophilia*, 2008, 14: 768-774.
- [10] TOSETTO A, CASTAMAN G, RODEGHIERO F. Assessing bleeding in von Willebrand disease with bleeding score[J]. *Blood Rev*, 2007, 21: 89-97.
- [11] GOODEVE A, EIKENBOOM J, CASTAMAN G, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with Type 1 von Willebrand Disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of Type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD)[J]. *Blood*, 2007, 109: 112-121.

(收稿日期: 2013-01-15)

## 第十四届全国实验血液学学术会议征文通知

第十四届全国实验血液学学术会议将于 2013 年 11 月 15-16 日在上海召开。会议由中国病理生理学会实验血液学专业委员会主办, 上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究所承办。会议主题包括血液肿瘤生物学和靶向治疗、干细胞和造血调控、血栓和血管生物学、血液免疫学等。本次大会采用特邀报告、大会发言和分会讨论的形式, 邀请国内外血液学领域著名专家学者就目前血液学研究的热点问题进行交流。

征文内容: 以血液肿瘤生物学和靶向治疗、干细胞和造血调控、血栓和血管生物学、血液免疫学为主题, 涵盖白血病、造血干细胞移植、干细胞发育、淋巴瘤/骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、红细胞疾病、止血疾病等血液系统疾病基础和临床研究。

征文要求: 凡未在全国性公开刊物上发表的论文均可投稿; 征文要求 500 字左右摘要 1 份。按标题、作者单位、姓名、联系方式(通讯地址、联系电话、电子邮箱)、研究目的、方法、结果、讨论与结论撰写, 摘要中不要附图、表。截稿日期: 2013 年 8 月 15 日(以网上投稿时间为准)。论文审定后, 将于 2013 年 9 月发第二轮通知。

大会专设青年论坛, 论文要求第一作者必须是 1973 年 1 月 1 日以后出生的血液专业的青年医学工作者, 并且是课题的主要完成者, 通讯作者同意并推荐, 投稿时请注明“青年论坛”。

投稿方式: 本次大会只接受网上投稿, 统一采用 WORD 文档, 注明“2013 会议征文”, 以附件形式发送 EMAIL 至大会邮箱: cseh2013@126.com, 不接受任何邮件投稿和纸质投稿。联系人: 田伊俐(电话: 021-34187192, 传真: 021-64743206)。

本次会议已列入国家级继续医学教育项目, 与会代表将获得国家级 I 类学分 10 分。欢迎国内外同行踊跃投稿, 莅临参会。