

血友病诊断与治疗中国专家共识(2013 年版)

中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组

一、定义

血友病是一种 X 染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病, 可分为血友病 A 和血友病 B。前者表现为凝血因子 VIII (FVIII) 缺乏, 后者表现为凝血因子 IX (FIX) 缺乏, 均由相应的凝血因子基因突变引起。

二、流行病学

血友病的发病率无明显种族和地区差异。在男性人群中血友病 A 的发病率约为 1/5000, 血友病 B 的发病率约为 1/25 000; 女性血友病患者极其罕见。血友病 A 占血友病患者 80% ~ 85%, 血友病 B 占 15% ~ 20%。

由于医疗条件等各方面原因, 血友病的患病率在不同国家及同一国家不同时期都存在很大的差异。我国 1986 至 1989 年在全国 24 个省市的 37 个地区所进行的流行病学调查显示我国的血友病患病率为 2.73/10 万。

三、临床表现与分型

1. 血友病 A 和血友病 B 的临床表现相同, 主要表现为关节、肌肉和深部组织出血, 也可有胃肠道、泌尿道、中枢神经系统出血以及拔牙后出血不止等。若反复出血, 不及时治疗可导致关节畸形和(或)假肿瘤形成, 严重者可危及生命。

2. 外伤或手术后延迟性出血是本病的特点。

3. 轻型患者一般很少出血, 只有在损伤或手术后才发生出血; 重型患者自幼即有出血, 可发生于身体的任何部位; 中间型患者出血的严重程度介于轻型和重型之间。

4. 分型: 根据 FVIII 或 FIX 的活性水平可将血友病分为轻型、中间型和重型(表 1)。

四、实验室检查

1. 血小板计数正常, 凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、出血时间等正常, 血块回缩试验正常, 纤维蛋白原定量正常。

2. 重型血友病患者部分激活的凝血活酶时间(APTT)延长, 轻型血友病患者 APTT 仅轻度延长或正常。

3. 确诊试验: 确诊血友病依赖于 FVIII 活性(FVIII: C)、FIX: C 以及血管性血友病因子抗原(VWF: Ag)的测定。血友病 A 患者 FVIII: C 减低或缺乏, VWF: Ag 正常, FVIII: C/VWF: Ag 比值明显降低。血友病 B 患者 FIX: C 减低或缺乏。

4. 抑制物检测: 若出现治疗效果不如既往, 应该考虑患者可能产生了抑制物, 应进行凝血因子抑制物滴度测定。有条件的患者应该在开始接受凝血因子治疗后的前 50 个暴露日定期检测抑制物。此外, 患者接受手术前必须检测抑制物。

(1) 抑制物筛选: 采用 APTT 纠正试验, 即正常血浆和患者血浆按 1:1 混合, 即刻及 37°C 孵育 2 h 后分别测定 APTT, 并与正常人和患者本身的 APTT 进行比较, 若不能纠正至正常应考虑可能存在抑制物。

(2) 抑制物的滴度(以 FVIII 为例): 确诊抑制物必须测定抑制物滴度。将不同稀释度的患者血浆与正常血浆等量混合, 孵育 2 h, 测定残余 FVIII 活性。能使正常血浆 FVIII: C 减少 50% 时, 则定义为 FVIII 抑制物的含量为 1 个 Bethesda 单位(BU), 此时患者血浆稀释度的倒数即为抑制物滴度, 以 BU/ml 血浆表示。2001 年国际血栓与止血学会规定以 5 BU 为界: 抑制物滴度 > 5 BU, 为高滴度抑制物; 抑制物滴度 ≤ 5 BU, 为低滴度抑制物。

五、鉴别诊断要点

本病需要鉴别的疾病主要为以下几种:

1. 血管性血友病(VWD): VWD 患者常见的临床症状为皮肤和黏膜出血, 如鼻出血、成年女性患者月经过多等。根据不同的类型, VWD 患者出血的严重程度差异很大。VWD 患者的出血病史和临床症状无特异性, 须依赖于实验室检

表 1 血友病 A/B 临床分型

临床分型	凝血因子活性	出血表现
轻型	> 5%, ≤ 40%	大手术或外伤可致严重出血, 罕见自发性出血
中间型	1% ~ 5%	小手术或外伤后可有严重出血, 偶有自发性出血
重型	< 1%	肌肉或关节自发性出血

注: 凝血因子活性在 2% 以下时现有检测方法并不敏感, 因此是否以 2% 界定重型和中间型, 目前尚无定论, 本共识仍按照目前国际血栓与止血学会的分型标准进行划分

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2013. 05. 020

基金项目: 国家科技重大专项(2011ZX09302-007-04); 卫生行业科研专项(201202017)

通信作者: 杨仁池, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院, 天津 300020, Email: rcyang65@163.com

查(VWF: Ag、瑞斯托霉素辅因子活性、FVIII: C 和 VWF 多聚体分析等)来确诊。

2. 获得性血友病:抗 FVIII 抗体属自身免疫抗体,患者多成年发病,关节畸形少见,既往无出血史,无阳性家族史,男女均可发病,多发生于恶性肿瘤、自身免疫性疾病等患者及围产期女性,但半数患者无明显诱因。如果抑制物筛选试验阳性,应进一步检测抑制物滴度。

3. 遗传性 FXI 缺乏症:本病系常染色体隐性遗传性疾病,男女均可发病,自发性出血少见。实验室检查 APTT 延长、FXI: C 降低。

4. 其他凝血因子缺乏症:血友病 B 患者应注意与遗传性和获得性维生素 K 依赖凝血因子缺乏症鉴别。除出血表现不同外,相应凝血因子检测可以明确诊断。

六、治疗原则和方案

血友病患者应避免肌肉注射和外伤,禁服阿司匹林和其他非甾体类解热镇痛药以及所有可能影响血小板聚集的药物。若有出血应及时给予足量的替代治疗。患者应尽量避免各种手术,如必须手术时应进行充分的替代治疗。

1. 血友病 A 的替代治疗:首选人基因重组 FVIII 制剂或病毒灭活的血源性 FVIII 制剂,无条件者可选用冷沉淀或新鲜冰冻血浆等。每输注 1 U/kg 体重的 FVIII 制剂可使体内 FVIII: C 提高 2%,FVIII 在体内的半衰期为 8~12 h,要使体内 FVIII 保持在一定水平需每 8~12 h 输注 1 次。具体替代治疗方案见表 2 和表 3。

2. 血友病 B 的替代治疗:首选人基因重组 FIX 制剂或病

毒灭活的血源性凝血酶原复合物,无条件者可选用新鲜冰冻血浆等。输注 1 U/kg 体重的 FIX 制剂可使体内 FIX: C 提高 1%,FIX 在体内的半衰期约为 24 h,要使体内 FIX 保持在一定水平需每 24 h 输注 1 次。具体替代治疗方案见表 2 和表 3。

3. 其他药物治疗:① 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP):每次剂量一般为 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重,用 50 ml 生理盐水稀释后缓慢静脉滴注(至少 30 min),每 12 h 1 次,1~3 d 为 1 个疗程。该药多次使用后疗效下降,如效果不佳应及时补充 FVIII 制剂。此药主要用于轻型血友病 A,少数中间型血友病 A 可能也有效,用药期间应监测 FVIII: C。不良反应包括暂时性面色潮红和水潴留等。由于水潴留等不良反应,此药在幼儿应慎用,2 岁以下儿童禁用。② 抗纤溶药物:常用药物有氨甲环酸、6-氨基己酸、止血芳酸等。泌尿系统出血时禁用此类药物,避免与凝血酶原复合物合用。

4. 抑制物的处理:① 急性出血的治疗:血友病 A 患者:低滴度者可以加大 FVIII 制剂剂量,高滴度者使用人基因重组的活化 FVII 制剂或凝血酶原复合物;血友病 B 患者:低滴度者可以加大 FIX 制剂剂量,高滴度者使用人基因重组活化 FVII 制剂控制出血。② 免疫耐受诱导(ITI)治疗:要彻底清除抑制物,需进行 ITI。一般情况下应待凝血因子抑制物滴度降至 10 BU/ml 以下才开始 ITI 治疗。但如果等待 1~2 年后凝血因子抑制物滴度仍高于 10 BU/ml(等待期间应避免使用凝血因子制剂)或患者发生危及生命的出血,也应给予 ITI 治疗。最佳的 ITI 治疗方案有待确定。

表 2 血友病患者获取凝血因子不受限时的替代治疗方案

出血部位及手术	血友病 A	血友病 B
关节	FVIII: C 40%~60%, 疗程 1~2 d, 反应不充分可延长	FIX: C 40%~60%, 疗程 1~2 d, 反应不充分可延长
表层肌(除髂腰肌)、无神经血管损害	FVIII: C 40%~60%, 疗程 2~3 d, 反应不充分可延长	FIX: C 40%~60%, 疗程 2~3 d, 反应不充分可延长
髂腰肌和深层肌、有神经血管损伤或大量失血	FVIII: C: 第 1~2 天 80%~100%, 第 3~5 天 30%~60%(物理治疗期间可延长)	FIX: C: 第 1~2 天 60%~80%, 第 3~5 天 30%~60%(物理治疗期间可延长)
中枢神经系统/头部	FVIII: C: 第 1~7 天 80%~100%, 第 8~21 天不低于 50%	FIX: C: 第 1~7 天 60%~80%, 第 8~21 天不低于 30%
咽喉和颈部	FVIII: C: 第 1~7 天 80%~100%, 第 8~14 天不低于 50%	FIX: C: 第 1~7 天 60%~80%, 第 8~14 天不低于 30%
胃肠道	FVIII: C 80%~100%, 7~14 d; 维持疗程视情况而定, 不低于 50%	FIX: C 60%~80%, 7~14 d; 维持疗程视情况而定, 不低于 30%
肾脏	FVIII: C 不低于 50%, 疗程 3~5 d	FIX: C 不低于 40%, 疗程 3~5 d
深部裂伤	FVIII: C 不低于 50%, 疗程 5~7 d	FIX: C 不低于 40%, 疗程 5~7 d
大手术	FVIII: C: 术前 80%~100%, 术后第 1~3 天 60%~80%、第 4~6 天 40%~60%、第 7~14 天 30%~50%	FIX: C: 术前 60%~80%, 术后第 1~3 天 40%~60%、第 4~6 天 30%~50%、第 7~14 天 20%~40%
小手术	FVIII: C: 术前 50%~80%, 术后 1~5 d(依手术类型而定)30%~80%	FIX: C: 术前 50%~80%, 术后 1~5 d(依手术类型而定)30%~80%

注: FVIII: C、FIX: C: 凝血因子 VIII、FIX 活性

表 3 血友病患者获取凝血因子受限时的替代治疗方案

出血部位及手术	血友病 A	血友病 B
关节	FVIII: C 10% ~ 20%, 疗程 1 ~ 2 d, 反应不充分可延长	FIX: C 10% ~ 20%, 疗程 1 ~ 2 d, 反应不充分可延长
表层肌(除髂腰肌)、无神经血管损害	FVIII: C 10% ~ 20%, 疗程 2 ~ 3 d, 反应不充分可延长	FIX: C 10% ~ 20%, 疗程 2 ~ 3 d, 反应不充分可延长
髂腰肌和深层肌, 有神经血管损伤或大量失血	FVIII: C: 第 1 ~ 2 天 20% ~ 40%, 第 3 ~ 5 天 10% ~ 20% (物理治疗期间可延长)	FIX: C: 第 1 ~ 2 天 15% ~ 30%, 第 3 ~ 5 天 10% ~ 20% (物理治疗期间可延长)
中枢神经系统/头部	FVIII: C: 第 1 ~ 3 天 50% ~ 80%, 第 4 ~ 7 天 30% ~ 50%, 第 8 ~ 14 天 20% ~ 40%	FIX: C: 第 1 ~ 3 天 50% ~ 80%, 第 4 ~ 7 天 30% ~ 50%, 第 8 ~ 14 天 20% ~ 40%
咽喉和颈部	FVIII: C: 第 1 ~ 3 天 30% ~ 50%, 第 4 ~ 7 天 10% ~ 20%	FIX: C: 第 1 ~ 3 天 30% ~ 50%, 第 4 ~ 7 天 10% ~ 20%
胃肠道	FVIII: C: 第 1 ~ 3 天 30% ~ 50%, 第 4 ~ 7 天 10% ~ 20%	FIX: C: 第 1 ~ 3 天 30% ~ 50%, 第 4 ~ 7 天 10% ~ 20%
肾脏	FVIII: C 20% ~ 40%, 疗程 3 ~ 5 d	FIX: C 15% ~ 30%, 疗程 3 ~ 5 d
深部裂伤	FVIII: C 20% ~ 40%, 疗程 5 ~ 7 d	FIX: C 15% ~ 30%, 疗程 5 ~ 7 d
大手术	FVIII: C: 术前 60% ~ 80%, 术后第 1 ~ 3 天 30% ~ 40%, 第 4 ~ 6 天 20% ~ 30%, 第 7 ~ 14 天 10% ~ 20%	FIX: C: 术前 50% ~ 70%, 术后第 1 ~ 3 天 30% ~ 40%, 第 4 ~ 6 天 20% ~ 30%, 第 7 ~ 14 天 10% ~ 20%
小手术	FVIII: C: 术前 40% ~ 80%, 术后 1 ~ 5 d (依手术类型而定) 20% ~ 50%	FIX: C: 术前 40% ~ 80%, 术后 1 ~ 5 d (依手术类型而定) 20% ~ 50%

注: FVIII: C、FIX: C; 凝血因子 VIII、IX 活性

5. 预防治疗: 预防治疗以维持正常关节和肌肉功能为目标, 是血友病规范治疗的重要组成部分。虽然不能始终维持凝血因子活性在 1% 以上, 但凝血因子的预防性替代治疗已被证明是有效的。预防治疗并不能使已有的关节病变逆转, 但可以降低出血频率, 延缓关节病变的进展并提高生活质量。

目前国际上应用的两种预防治疗方案均有长期统计数据支持: ①Malmö 方案: 每次 25 ~ 40 U/kg, 血友病 A 患者每周给药 3 次, 血友病 B 患者每周 2 次。②Utrecht 方案: 每次 15 ~ 30 U/kg, 血友病 A 患者每周 3 次, 血友病 B 患者每周 2 次。

中国血友病协作组儿童组/预防治疗组试行方案: 血友病 A 患者: FVIII 制剂 10 U/kg, 每周 2 次; 血友病 B 患者: FIX 制剂 10 U/kg, 每周 1 次。

最佳预防治疗方案还有待确定, 应根据患者年龄、静脉通道、出血表现以及凝血因子制剂的供应情况制定个体化方案。针对较年幼儿童的一种治疗选择是开始进行每周 1 次

的预防治疗, 再根据出血和静脉通道情况逐步增加。成年患者是否坚持预防治疗目前尚无共识, 但对于反复出血(尤其是靶关节出血)的患者, 可进行 4 ~ 8 周的短期预防治疗以阻断出血的恶性循环。这种治疗可以结合强化物理治疗或放射性滑膜切除术。

6. 家庭治疗: 血友病患者在发生出血后自行或由家属输注凝血因子, 可实现理想的早期治疗, 达到缓解疼痛、减少功能障碍以及远期残疾的发生, 并显著减少住院治疗天数。家庭治疗只有在患者及其家属得到充分培训后才可进行, 且必须处于严密的医疗监控之下。

7. 物理治疗和康复训练: 可以促进肌肉、关节积血吸收, 维持和增强肌肉力量, 维持和改善关节功能。在非出血期积极、适当的运动对维持身体肌肉功能正常并保持身体平衡以预防出血至关重要。物理治疗和康复训练应该在专业医师指导下进行。

(收稿日期: 2013-03-19)

(本文编辑: 刘爽)