

重组活化凝血因子VII联合凝血酶原复合物 在血友病A伴高滴度抑制物患者围手术期的应用

徐佩佩 周虎 张鹏 王家强 刘柳 李超 李梦娟 李钢苹 丁冰洁 刘建平
王笑然 宋永平

河南省肿瘤医院/郑州大学附属肿瘤医院血液科 450008

通信作者:周虎,Email:papertigerhu@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81370615、81600097)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.013

Perioperative application of recombinant human coagulation factor VIIa combined with prothrombin complex in two hemophilia A patients with high titer inhibitor

Xu Peipei, Zhou Hu, Zhang Peng, Wang Jiaqiang, Liu liu, Li Chao, Li Mengjuan, Li Gangping, Ding Bingjie, Liu Jianping, Wang Xiaoran, Song Yongping

Department of Hematology, Henan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China.

Corresponding author: Zhou Hu, Email: papertigerhu@163.com

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两种,前者为凝血因子VIII(FVIII)缺乏,后者为凝血因子IX(FIX)缺乏,分别由相应的凝血因子基因突变所致^[1]。血友病A患者无明显诱因或轻微外伤后即可关节或肌肉出血,最终导致关节炎或血肿,且HA患者因出血反复输注FVIII制剂可诱发体内产生抗FVIII的同种抗体(抑制物)而导致替代治疗无效。我们采用重组活化凝血因子VII(rFVIIa)联合凝血酶原复合物(PCC)的序贯联合旁路治疗(SCBT)完成2例合并高滴度FVIII抑制物血友病A患者的围手术期处理,报告如下。

病例资料

例1,男,24岁,于2018年10月以“确诊重型血友病A 23年,左侧跟腱挛缩14年”入院。14年前左小腿肌肉自发性出血,因长时间制动致使左侧跟腱挛缩,左踝活动及行走受限。7年前欲行手术矫正,查FVIII活性(FVIII:C)0.5%;FVIII抑制物(FVIII:I)2.6 BU/ml,均因风险较高而放弃。患者为进一步治疗就诊于我院。个人史无特殊。否认血友病家族史。查体:左踝关节不能背伸,呈伸直挛缩畸形,左膝关节活动度:伸70°屈90°,左下肢肌力IV级,肌张力正常。APTT 119 s(参考值32~43 s),FVIII:C<1.0%,FVIII:I 75.2 BU/ml。术前诊断:①重型血友病A合并高滴度抑制物;②血友病性跟腱挛缩症。经血液科、骨科、检验科、输血科术前综合讨论及积极准备后于2018年10月30日在全身麻醉下行“左侧跟腱延长术、肌腱吻合术”,围手术期SCBT方案见表1。手术历时100 min,术中出血约20 ml,未输注血制品。术后当天、术后

表1 血友病A伴抑制物患者(例1)围手术期序贯联合旁路治疗方案

时间	rFVIIa	PCC
术前10 min	6 mg	-
术后3 h	6 mg	-
术后6 h	6 mg	-
术后10 h	4 mg	-
术后14 h	4 mg	-
术后18 h	4 mg	-
术后22 h	4 mg	-
术后第2天	4 mg 每4 h 1次	-
术后第3天	4 mg 每6 h 1次	-
术后第4天	4 mg 每24 h 1次	2000 IU 每12 h 1次
术后第5天	4 mg 每12 h 1次	2000 IU 每12 h 1次
术后第6~8天	4 mg 每24 h 1次	2000 IU 每12 h 1次
术后第9、10天	-	2000 IU 每12 h 1次
术后第11天	4 mg 每24 h 1次	2000 IU 每12 h 1次
术后第12天	-	2000 IU 每12 h 1次

注:rFVIIa:重组活化凝血因子VII;PCC:凝血酶原复合物

第1~5天切口引流液分别为20、40、30、10、5、0 ml,术后第6天拔除引流管,切口愈合良好,术后未输注血制品。术后第11天切口有少量渗血,加用rFVIIa 4 mg后出血停止;术后第13天,患者诉左小腿疼痛加重,超声检查示左侧腓静脉、胫后静脉、小腿肌间静脉血栓形成,停用PCC并予利伐沙班15 mg 每日2次口服,术后第28天复查超声示血栓消失后出院。院外进行左下肢屈伸锻炼并使用红光理疗仪理

疗。随访至2020年8月,未发生出血、血栓、感染等事件,复查FⅧ:C < 1.0%;FⅧ:I 10.4 BU/ml,踝关节背伸约80°。

例2,男,43岁,于2019年1月以“确诊重型血友病A 40年,右侧胸大肌出血1月余,血肿清除术后2 d”入院。患者自幼反复发生关节及肌肉出血,3岁时确诊为重型血友病A,10年前患“脑出血”,2005年行“右侧小腿血肿清除术”,2012年行“右侧大腿血肿清除术”。1个月前因右上肢用力致右侧胸大肌出血在当地医院输注FⅧ并行“血肿清除术”,术后切口渗血不止,为进一步诊治来我院就诊。舅舅、哥哥均为血友病A患者。查体:右脚不能背伸,右侧小腿及大腿部血肿清除术后瘢痕。右侧胸大肌血肿,切口渗血,右侧中指、无名指及小指不能屈曲。右侧肢体无力、自近心端向远心端感觉明显减退,余查体未见明显异常。APTT 128 s,乙型肝炎病毒核心抗体(+),丙型肝炎病毒抗体(+);FⅧ:C: 0.003%,FⅧ:I 185 BU/ml,给予PCC止血治疗。经血液科、骨科、检验科、输血科多学科会诊并积极术前准备后于2019年1月18日在全身麻醉下行“右上肢血管探查、臂丛神经嵌压松解、右侧胸壁血肿清除、胸壁缺损修补及扩创术”,手术历时135 min,术中出血约1200 ml,输注悬浮红细胞6 U及冰冻血浆600 ml。麻醉时给予rFⅦa 7 mg静脉注射,围手术期SCBT方案见表2。术后继续纠正贫血并于术后第2天输注冷沉淀12 U,同时予以抗感染治疗。术后当天、第1~5天引流液分别为2200、1500、400、200、100、150 ml;术后第6天停用rFⅦa后引流液增至1200 ml,恢复应用rFⅦa后血性引流液明显减少并拔除引流管。切口愈合不良。术后未复查FⅧ:C及FⅧ:I。术后第14天出院,院外定期换药,同时继续补充凝血因子止血治疗,随访切口愈合。

表2 血友病A伴抑制物患者(例2)围手术期序贯联合旁路治疗方案

时间	rFⅦa	PCC
术前15min	7 mg	-
术后3 h	7 mg	-
术后6 h	7 mg	-
术后11 h	7 mg	-
术后15 h	7 mg	-
术后20 h	7 mg	-
术后24 h	8 mg	-
术后第2天	6 mg 每5 h 1次	2200 IU
术后第3天	6 mg 每5 h 1次	2200 IU
术后第4天	6 mg 每6 h 1次	2200 IU
术后第5天	6 mg 每24 h 1次	3300 IU
术后第6天	-	3300 IU
术后第7天	7 mg 每24 h 1次	3300 IU
术后第8天	7 mg 每6 h 1次	3300 IU
术后第9、11天	7 mg 每12 h 1次	3300 IU
术后第12、13天	-	3300 IU

注:rFⅦa:重组活化凝血因子Ⅶ;PCC:凝血酶原复合物

讨论及文献复习

近年来,血友病A合并抑制物患者有增多的趋势,重型血友病A患者抑制物的发生率约为30%,非重型为3%~13%,而血友病B患者为1%~6%^[2]。2001年国际血栓与止血学会(ISTH)将抑制物滴度>5 BU/ml定义为高滴度抑制物,抑制物滴度≤5 BU/ml为低滴度抑制物。血友病抑制物患者即使轻微的急性出血事件或外科手术也可能造成灾难性后果。

对于高滴度抑制物(约占75%)的患者或ITI失败及ITI治疗中出血的患者,需立即采用“旁路途径”方式止血。可供选择的“旁路途径”药物包括rFⅦa及活化凝血酶原复合物(aPCC)(国内尚无此药物)。建议采用rFⅦa 90 μg/kg 每2~4 h 1次或270 μg/kg 单次静脉注射给药,国外采用aPCC 50~70 IU/kg 每12~24 h 1次,国内可用PCC 50~100 IU·kg⁻¹·d⁻¹^[1]。aPCC或PCC、rFⅦa这两类旁路制剂止血有效率均可达80%,疗效与安全性没有差异,但不主张超过2 d以上的大剂量高频率使用PCC,否则血栓形成的风险增加。然而,并不是所有的患者均对旁路治疗有反应。部分血友病抑制物患者可能对单一旁路制剂治疗效果不理想,并且10%~20%的高反应型抑制物患者对单一旁路制剂无效^[3]。对单一旁路途径无效者,可采用aPCC与rFⅦa的SCBT方案,即在12 h内1次aPCC与1~2次rFⅦa交替给药,每3~6 h 1次,给药剂量在单一旁路途径给药基础上根据患者情况调整。静脉快速注射与持续静脉输注止血效果、需额外注射给药的次数以及不良反应等方面没有显著差异^[4]。

有报道称rFⅦa和aPCC在体外和体内均有协同作用,可增强止血效果,止血功效令人满意^[5]。有研究表明在大型骨科手术中SCBT费用比单独使用rFⅦa低40%以上。由于血友病A合并抑制物患者需要接受大量的旁路治疗^[6],所以SCBT已成为一种节省成本的方法。但是,SCBT可能增加血栓形成或DIC的风险,故应避免用于较轻的出血,仅在威胁生命的出血或在全剂量下对任何一种旁路制剂无反应的出血中才考虑使用^[7-8]。在SCBT过程中应密切观察患者的临床状况,并监测血小板计数、纤维蛋白原、D-二聚体、PT、APTT和红细胞形态等实验室指标,以评估血栓形成和DIC的风险^[9]。

本研究2例血友病A患者均合并高滴度FⅧ抑制物,手术风险极高,综合考虑后采用SCBT。例1术后第11天切口有少量渗血,给予rFⅦa 4 mg后出血停止,之后未再发生出血事件。术后第13天,下肢静脉血栓形成,给予利伐沙班治疗后血栓消失。例2于当地医院行血肿清除术前未行凝血因子活性及抑制物检测,术后切口出血不止合并严重感染。在术后第6天引流量仍很大时因经济原因停用rFⅦa后再次大量出血,及时应用rFⅦa后迅速止血。故术后应早期、足量应用rFⅦa,术后根据出血情况调整rFⅦa及PCC用量。如果缩短SCBT时间可能会出现血肿并影响手术效果,反而会增加费用。

血友病抑制物阳性患者围手术期的 SCBT 方案尚未达成共识,且目前尚无可靠的检验方法止血效果监测。高滴度、高反应性抑制物患者应尽量避免手术^[10]。但血友病抑制物并不是外科手术的绝对禁忌证,术前充分评估与准备、术中根据出血情况及时调整用药、术后积极预防和处理深静脉血栓形成、感染等并发症,在多学科团队的协作保障下可顺利进行外科手术治疗。

参考文献

- [1] 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. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(4): 265-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.001.
- [2] Giangrande PLF, Hermans C, O' Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 66. DOI: 10.1186/s13023-018-0800-z.
- [3] Laros-Van Gorkom BAP, Falaise C, Astermark J. Immunosuppressive agents in the treatment of inhibitors in congenital haemophilia A and B- a systematic literature review [J]. Eur J Haematol Suppl, 2014, 76: 26-38. DOI: 10.1111/ejh.12372.
- [4] Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA, et al. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery [J]. Thromb Haemost, 2007, 98(4): 726-732. DOI: 10.1160/TH07-03-0198.
- [5] Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors [J]. Haemophilia, 2011, 17(4): 630-635. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02467.x.
- [6] Bonnet PO, Yoon BS, Wong WY, et al. Cost minimization analysis to compare activated prothrombin complex concentrate (APCC) and recombinant factor VIIa for haemophilia patients with inhibitors undergoing major orthopaedic surgeries [J]. Haemophilia, 2009, 15(5): 1083-1089. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02038.x.
- [7] Ingerslev J, Srensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review [J]. Br J Haematol, 2011, 155(2): 256-262. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08854.x.
- [8] Van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, et al. Major surgery in severe haemophilia A with inhibitors using a recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate hybrid regimen [J]. Haemophilia, 2014, 20(4): 587-592. DOI: 10.1111/hae.12365.
- [9] Economou M, Teli A, Tzantzaroudi A, et al. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) and recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A, inhibitor presence and refractory bleeding [J]. Haemophilia, 2008, 14(2): 390-391. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01635.x.
- [10] 王学锋,冯建民,孙竞,等. 中国血友病骨科手术围术期处理专家共识 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2016, 9(5): 361-370. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2016.05-01.

(收稿日期:2020-03-09)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。
2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。
3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。
4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部