

# 罕见遗传性出血性疾病诊断 与治疗中国专家共识(2021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

通信作者:杨仁池,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),国家血液系统疾病临床医学研究中心,实验血液学国家重点实验室,300020, Email: rcyang65@163.com

基金项目:“十三五”国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0901503);中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2017-I2M-3-018、2016-I2M-1-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.001

## Consensus of Chinese expert on the diagnosis and treatment of rare bleeding disorders (version 2021)

*Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association / Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China*

*Corresponding author: Yang Renchi, National Clinical Research Center for Hematological Disorders, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: rcyang65@163.com*

### 一、概述

在遗传性凝血因子缺乏症中,缺乏凝血因子Ⅷ、Ⅸ的血友病A及血友病B相对常见,与血管性血友病(VWD)构成了95%~97%的遗传性出血性疾病,目前已有独立的血友病及VWD相关中国专家共识/指南<sup>[1-2]</sup>。本共识所指的罕见遗传性出血性疾病(Rare inherited bleeding disorders, RBD)包括遗传性纤维蛋白原缺乏症(F I D)、凝血酶原缺乏症(F II D)、凝血因子V缺乏症(F V D)、凝血因子V和Ⅷ联合缺乏症(F V+Ⅷ D)、凝血因子Ⅶ缺乏症(F VII D)、凝血因子X缺乏症(F X D)、凝血因子XI缺乏症(F XI D)、凝血因子XIII缺乏症(F XIII D)及维生素K依赖性凝血因子缺乏症(VKDFD)。

### 二、RBD的流行病学及遗传特点

RBD多由编码相应蛋白基因突变或者影响翻译后修饰基因突变所引起,一般为常染色体隐性遗传,近亲结婚群体发病率高于普通人群。部分异常纤维蛋白原血症及部分FXID由于突变蛋白可以影响多聚体蛋白结构功能而表现为常染色体显性遗传。由于这类疾病发病率低,对于其患病率及流行

病学研究比较困难。目前主要参照世界血友病联盟发起的“2018年度全球调查”以及欧洲罕见出血性疾病(Rare bleeding disorders)网络(EN-RBD)研究数据<sup>[3-5]</sup>。各RBD致病基因及流行病学特点见表1<sup>[6-7]</sup>。

### 三、临床特征

遗传性凝血因子缺乏症根据所缺乏凝血因子抗原及活性水平的差异,可以分为含量异常(I型)及功能异常(II型)<sup>[8]</sup>。遗传性纤维蛋白原缺乏症根据纤维蛋白原抗原/活性水平可以分为遗传性无纤维蛋白原血症、遗传性低纤维蛋白原血症、异常纤维蛋白原血症及低异常纤维蛋白原血症<sup>[9]</sup>。

RBD的主要临床表现为出血,可以发生在任何部位,但是不同疾病的临床异质性很大,因此无法使用统一的类似于血友病以残余因子活性进行疾病分型的标准。国际血栓止血学会标准化委员会(ISTH-SSC)下属的RBD工作组以EN-RBD数据为主要依据(且不与其他研究结果显著冲突),以与不同程度出血表现相关联的各因子活性定义各种RBD重型(自发性严重出血)、中间型(轻度自发性

出血或诱因引起的出血)及轻型(主要为无症状)<sup>[4]</sup>。即使如此,研究显示RBD患者血浆中残余凝血因子水平与临床出血表型还是有一定异质性(表1)。

此外,少数患者有发生血栓事件的报道,主要发生在F I D、F VII D及F XI D<sup>[10]</sup>。女性相关出血事件包括月经增多、黄体破裂及产后出血<sup>[11]</sup>。RBD还有

一些特殊的临床表现,如F I D及F XIII D可出现自发性流产,F I D可发生自发性脾破裂及痛性骨囊肿,F XIII D可出现伤口愈合障碍<sup>[9,12]</sup>。不同RBD临床特征见表2。

#### 四、罕见遗传性出血性疾病诊断

RBD的诊断需要结合临床表现、实验室检查,

表1 各种罕见遗传性出血性疾病(RBD)致病基因、流行病学特点及分型<sup>[6-7]</sup>

疾病	患病率 (遗传方式)	RBD占比	致病基因 (染色体)	疾病分型			活性-出血 相关性
				重型	中间型	轻型	
F I D	1/100万(AR)、不详(AD)	8.6%	FGA、FGB、FGG(均位于4q28)	无法测出	0.1~1 g/L	>1 g/L	强
F II D	1/200万(AR)	1.0%	F2 (11p11-q12)	无法测出	≤10%	>10%	强
F V D	1/100万(AR)	7.2%	F5 (1q24.2)	无法测出	<10%	≥10%	弱
F V+VIII D	1/100万(AR)	2.1%	LMAN1 (18q21.3-q22)、MCFD2 (2p21-p16.3)	<20%	20%~40%	>40%	弱
F VII D	1/50万(AR)	34.4%	F7 (13q34)	<10%	10%~20%	>20%	弱
F X D	1/100万(AR)	5.9%	F10 (13q34)	<10%	10%~40%	>40%	强
F XI D	1/100万(AR)、1/3万(AD)	25.6%	F11 (4q35.2)	-	-	-	非常弱
F XIII D	1/200万(AR)	4.7%	F13A1 (6p24-p25) F13B (1q31-q32.1)	无法测出	30%	>30%	强
VKDFD	1/100万(AR)	-	GGCX (2p12)、VKORC1 (16p11.2)	-	-	-	弱

注:F I D:遗传性纤维蛋白原缺乏症;F II D:凝血酶原缺乏症;F V D:凝血因子V缺乏症;F V+VIII D:凝血因子V和VIII联合缺乏症;F VII D:凝血因子VII缺乏症;F X D:凝血因子X缺乏症;F XI D:凝血因子XI缺乏症;F XIII D:凝血因子XIII缺乏症;VKDFD:维生素K依赖性凝血因子缺乏症;AR:常染色体隐性遗传;AD:常染色体显性遗传;-:因子水平与临床表型相关性弱而无分型建议

表2 不同罕见遗传性出血性疾病临床表现

疾病	重型(重度缺乏)患者出血部位/表现			血栓事件
	常见	较常见	少见	
F I D	脐带残端出血、鼻出血、早期流产	皮肤瘀斑、消化道、泌尿/生殖道、CNS、月经过多	肌肉血肿	无纤维蛋白原血症及异常纤维蛋白原血症均有报道;静脉血栓为主,动脉血栓可见
F II D	皮下出血、肌肉血肿、外伤后出血、关节出血、月经增多	术后出血	脑出血、消化道出血	R382H位突变有血栓形成报道 <sup>[13]</sup>
F V D	鼻出血、月经增多、黏膜出血、术后出血	脐带残端、肌肉血肿、关节出血	脑出血、消化道出血	非常罕见,主要为静脉血栓
F V+VIII D	皮肤瘀斑、鼻出血、牙龈出血、拔牙后出血、包皮环切出血、月经增多、产后出血	脐带残端、关节出血	脑出血、消化道出血	
F VII D	皮肤瘀斑、鼻出血、牙龈出血、月经增多、术后出血	肌肉血肿、关节出血、血尿、脑出血、消化道出血		治疗后深静脉血栓;自发性血栓亦可发生
F X D	脐带残端、鼻出血、月经增多、肌肉血肿、关节出血、创伤后出血、术后出血	脑出血、消化道出血、血尿		
F XI D	口腔出血、术后出血、月经增多			有心肌梗死及静脉血栓的报道
F XIII D	脐带残端出血、脑出血、皮肤瘀斑、皮下血肿、口腔出血、创伤后出血、流产、腹腔出血	伤口愈合障碍、关节出血、肌肉血肿、鼻出血、消化道出血、术后出血		
VKDFD	脑出血(出生时)、脐带残端、腹膜后软组织出血、皮肤黏膜出血、术后出血、儿童可能出现骨骼异常			

注:F I D:遗传性纤维蛋白原缺乏症;F II D:凝血酶原缺乏症;F V D:凝血因子V缺乏症;F V+VIII D:凝血因子V和VIII联合缺乏症;F VII D:凝血因子VII缺乏症;F X D:凝血因子X缺乏症;F XI D:凝血因子XI缺乏症;F XIII D:凝血因子XIII缺乏症;VKDFD:维生素K依赖性凝血因子缺乏症;CNS:中枢神经系统

必要时结合基因检测辅助诊断。

### (一) 筛选试验

筛选试验包括凝血酶原时间(PT)、激活的部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)及血小板计数。不同RBD筛选试验结果见表3。重型患者所出现的异常,在轻型患者中可能处于正常范围的上限或轻度延长。FⅢD患者上述筛选试验均正常。

表3 不同罕见遗传性出血性疾病筛选试验结果

疾病	PT	APTT	TT	FIB	PLT
F I D	延长(可正常)	延长(可正常)	延长	降低	正常
F II D	延长	延长	正常	正常	正常
F V D	延长	延长	正常	正常	正常
F V +Ⅷ D	延长	延长	正常	正常	正常
FⅦ D	延长	正常	正常	正常	正常
F X D	延长	延长	正常	正常	正常
F XI D	正常	延长	正常	正常	正常
FⅢ D	正常	正常	正常	正常	正常
VKDFD	延长	延长	正常	正常	正常

注:F I D:遗传性纤维蛋白原缺乏症;F II D:凝血酶原缺乏症;F V D:凝血因子V缺乏症;F V +Ⅷ D:凝血因子V和Ⅷ联合缺乏症;FⅦ D:凝血因子Ⅶ缺乏症;F X D:凝血因子X缺乏症;F XI D:凝血因子XI缺乏症;FⅢ D:凝血因子Ⅲ缺乏症;VKDFD:维生素K依赖性凝血因子缺乏症;PT:凝血酶原时间;APTT:激活的部分凝血活酶时间;TT:凝血酶时间;FIB:纤维蛋白原

### (二) 混合血浆纠正试验

当PT及APTT异常时,需要通过患者血浆与正常血浆1:1混合纠正试验排除循环抗凝物。当异常PT及APTT可以被正常血浆纠正时,提示单纯凝血因子缺乏。具体方法见《凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物诊断与治疗中国指南(2018年版)》中凝血因子抑制物定性试验<sup>[14]</sup>,PT纠正试验可以参考APTT纠正试验<sup>[14]</sup>。

### (三) 凝血因子活性及抗原测定

凝血因子缺乏症的诊断依赖于相应的因子活性检测,凝血因子活性结果通常以百分数(%)表示,等同于IU/dl。凝血因子抗原水平的测定有助于区分是含量减低和(或)功能异常,根据凝血因子活性水平及抗原水平可以将其缺乏分为I型(活性及抗原同步缺乏)及II型(活性水平降低、抗原水平正常或轻度降低)。

纤维蛋白原活性值通过CLAUSS法获得。纤维蛋白原抗原水平可以通过免疫比浊法测定。异常纤维蛋白原血症的诊断是通过纤维蛋白原活性

低于抗原水平的差异(Fg:C/Fg:Ag < 0.7)诊断,二者一致时诊断难度增加<sup>[12,15]</sup>。

FⅢ缺乏症的诊断常用尿素(5 mol/L)溶解试验,也有用1%一氯醋酸、2%三氯乙酸等。这类定性试验的敏感性较差,只够用于FⅢ:C < 5%的标本,会导致实际诊断率减低。FⅢ:C检测更加敏感,但是目前仅极少数实验室开展该项检查。FⅢD的诊断还需通过免疫学方法检测FⅢ-A和(或)FⅢ-B抗原水平,以准确分型。此外,有条件时可行血小板FⅢ:C及FⅢ-A抗原检测<sup>[12,16]</sup>。

### (四) 基因诊断

通过基因检测发现致病基因的缺陷对于确定基因-表型关系及其他临床特点,如抑制物产生的预测具有重要价值。目前基因诊断的方法主要包括两种:一是基于Sanger测序的基因诊断;另一种是基于高通量测序的诊断,如靶向基因测序(Targeted gene sequencing, TGS)可以一次检测多种基因(一般将一组同种类型疾病组合,如遗传性凝血因子缺乏症、易栓症等)。目前各种检测策略均为覆盖待检基因的启动子区、外显子、剪接位点及3'非翻译区,因此当临床高度怀疑某种RBD但是上述区域未检测出致病突变时,需要考虑其他少见突变,如大片段缺失、深部内含子突变及基因倒位等。对于检测出的突变,也需要结合临床表型及实验室检查综合判断<sup>[17-18]</sup>。

### (五) 鉴别诊断要点

1. 抗体介导的凝血因子缺乏:直接针对凝血因子的抗体(获得性凝血因子抑制物)可以导致相应凝血因子缺乏,罕见但可发生于任何凝血因子。这类疾病一般既往无出血病史、无家族史,常因出血或筛选试验异常而进一步检查。除相应凝血因子活性降低外,混合血浆纠正试验显示延长的PT或APTT不能被1:1混合的正常血浆所纠正,进一步需测定抑制物滴度,方法可参照FⅧ抑制物定量检测的Bethesda法。获得性FⅢD可通过与正常血浆混合后行尿素溶解试验,但是敏感性较差,近期出现的出血病史及家族史有助于鉴别。

2. 狼疮抗凝物(Lupus anticoagulant, LA):LA由于干扰凝血过程中的磷脂可引起依赖磷脂的凝血试验如APTT延长(不同检测试剂的延长程度不尽相同)及PT延长(罕见),还可因干扰凝血因子活性测定导致其“活性假性降低”,此情况下的凝血因子活性测定可采用稀释试验,即随着标本稀释度增加,待检的因子活性逐渐增高、回复至真实水平。

LA 常用的检测方法包括稀释蝰蛇毒试验(DRVVT)及硅土时间(SCT)(对 LA 敏感的 APTT 试验),其原理是通过低浓度磷脂进行筛选,再加入高浓度磷脂观察是否可以纠正延长的凝血时间。本病一般无出血表现,但同时伴有获得性凝血因子缺乏症,如 FⅡ 缺乏时,则可引起出血,称为狼疮抗凝物伴低凝血酶原综合征。

3. 血小板无力症:该病的筛选试验结果与 FⅢD 相同,即血小板计数、PT、APTT、TT 及纤维蛋白原均正常,其诊断可以通过 PFA200、多诱聚剂诱导血小板聚集试验、血小板膜糖蛋白(CD41、CD61)来确定。血小板聚集试验中常用诱聚剂有 ADP、花生四烯酸、肾上腺素、胶原及瑞斯托霉素等。其中瑞斯托霉素通过 GP1b-IX-V 引起血小板凝集,不依赖于纤维蛋白原的存在,故血小板无力症及无纤维蛋白原血症的瑞斯托霉素血小板聚集反应基本正常(可表现为不完全凝集),而对其他诱聚剂的反应降低或无反应。

4. 弥散性血管内凝血(DIC):由于原发病导致凝血系统激活,继发纤溶亢进,可出现多个凝血因子活性消耗性降低(包括纤维蛋白原水平)及血小板降低。一般有原发病存在,同时存在纤维蛋白溶解指标异常,如 FDP 及 D-二聚体增高。通过中国 DIC 诊断积分系统(CDSS)动态评分有利于 DIC 诊断<sup>[19]</sup>。

5. 获得性 VKDFD:摄入不足、吸收不良或肠道细菌合成不足时可以引起获得性维生素 K 缺乏,香豆素类抗凝剂可以拮抗维生素 K 作用,以上均可引起获得性 VKDFD。在服用香豆素抗凝剂(如华法林)早期或者鼠药中毒早期,可表现为 FⅧD,之后表现为 FⅡ、FⅦ、FⅨ、FX 同时缺乏。需要通过病史、药物及毒物接触史鉴别。

6. 其他:肝脏是合成促凝血蛋白的器官,肝脏疾病时肝细胞合成能力下降导致 FV、FⅦ、FⅨ、FX、FXI 及 FⅡ 降低,FⅧ由于是在肝窦内皮合成而较少受到影响,纤维蛋白原在肝病中可能出现质或者量的缺陷。淀粉样变性时由于淀粉样纤维吸附循环中 FX,致使 FX 半衰期缩短而含量降低。这类获得性凝血因子缺乏症通常发生年龄较晚,但是循环抗凝物检测阴性,伴随疾病的发现有助于鉴别诊断。

## 五、治疗措施

### (一)非替代治疗

非替代治疗包括抗纤溶药物及性激素等,多为

辅助治疗,用以减轻黏膜出血或月经增多。多用于无法获得替代治疗时,或者用以减少凝血因子及血制品替代治疗的使用。

1. 抗纤溶药物:主要包括氨基己酸(EACA)及氨甲环酸(TA),通过阻断纤溶酶原上赖氨酸结合位点,竞争性抑制纤溶酶原与纤维蛋白结合而发挥抗纤溶作用。氨甲环酸的抗纤溶作用约 10 倍于氨基己酸,且副作用小,有静脉及口服两种剂型。抗纤溶药物可以静脉输注、口服及局部外用,适用于鼻出血、月经过多、齿龈出血以及术前给药,也可用于轻度出血或者小手术时。手术中应用抗纤溶药物可以降低替代治疗凝血因子制剂使用量。抗纤溶药物可以分泌入泌尿道,因此泌尿系出血时应避免使用,以防形成血凝块阻塞泌尿道。此类药物在与凝血酶原复合物同时使用时应谨慎,以防血栓事件发生。

氨基己酸用于成人时可在 30~60 min 内给予 4~6 g 的负荷量静脉输注,后继持续给予 1 g/h,或同等剂量分次给予,可口服也可注射。成人口服剂量为每次 2 g,每日 3~4 次,小儿口服剂量为每次 0.1 g/kg,每日 3~4 次。氨甲环酸用法为成人 1~2 g/d,分 1~2 次静脉注射或静脉点滴,口服给药时也是 1~2 g/d,分 2~4 次给药。

2. 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP):是利尿激素的相似物,可以介导 FⅧ、VWF 等从内皮细胞释放到循环中,可用于 FV+ⅧD,可以提高 FⅧ:C。常用剂量为 0.3 μg/kg 缓慢静脉滴注,也可以皮下注射,或者应用鼻腔喷剂。一般在 90 min 可以见到反应高峰,使循环中 FⅧ水平提高 3~6 倍。该药在反复使用 1~2 d 后可以导致反应降低,在治疗前需要检测患者对治疗的反应程度。常见的不良反应包括心动过速、面部潮红、寒战及腹部不适。老年患者及有动脉疾病的患者由于可能存在血栓形成的风险应慎用,婴儿慎用。

3. 性激素:口服避孕药、孕激素及左炔诺孕酮释放宫内节育器(LNG-IUS)主要用于月经量过多的女性患者,应由妇科医师具体实施。

4. 维生素 K:维生素 K 可用于 VKDFD 的治疗。维生素 K1 为静脉及皮下注射,常用剂量为 10 mg/d,可以根据疗效调整。维生素 K4(化学名为醋酸甲萘氢醌)为口服制剂,每次 2~4 mg,每日 3 次,根据疗效调整。

### (二)替代治疗

替代治疗是指通过补充缺乏的凝血因子而恢

复患者凝血功能以达到止血或者预防手术出血的目标。目前国内用于替代治疗的产品主要包括新鲜冰冻血浆(FFP)、冷沉淀、凝血酶原复合物(PCC)、重组或血源性FⅧ制剂、重组人活化因子Ⅶ(rFⅦa)、纤维蛋白原及血小板悬液。各产品特点及使用疾病见表4。其他血浆源性或基因重组因子,如FX、FXI及FXⅢ,在部分国家可以获得,尚未在中国上市。

#### 六、各RBD特征及处理

由于RBD缺乏随机对照临床研究,治疗方案均基于专家共识。总体上来说,RBD的治疗需要基于疾病的严重性、出血部位及类型以及残余因子活性。表5中列举了各种RBD接受替代治疗的方案。表6列举了各种RBD患者大手术时围手术期替代治疗方案。对于小手术,根据手术类型的不同,应用相应凝血因子产品、冷沉淀或者血浆1~3d,联合抗纤溶药物可以协同止血。首次静脉用药应当在手术开始前给予,口服药需要在术前2h给予。

#### (一)FⅠD

无纤维蛋白原血症(完全缺乏)是FⅠD中出血最重的亚型,需要采用替代治疗来控制出血或者预防治疗。预防治疗时FIB水平应维持在0.5g/L以上。对于女性患者,FIB<0.5g/L或既往妊娠出现不良后果时,推荐在妊娠全程给予预防治疗,维持FIB>1.0g/L,以防止自发性流产,在分娩前将FIB提高至1.5g/L以上并维持3d,以预防产后出血<sup>[7,12]</sup>。对于既往有血栓事件发生的患者在接受FIB替代治疗时,尤其是存在血栓危险因素时,包括产后,应考虑给予低分子肝素抗凝治疗。异常纤维蛋白原血症女性患者,同时存在血栓及产后出血的风险,需要结合患者FIB水平、个体/家族出血史及血栓史给

予个体化治疗建议<sup>[7]</sup>。

#### (二)FⅡD

轻度出血或者小手术时可以使用抗纤溶药物,如氨甲环酸15~20mg/kg或1g每日2次。严重出血或者大手术时方案见表4、表5。对于有严重出血或出血家族史的患者,需要考虑长期预防治疗,维持FⅡ:C>10%。FⅡ:C<20%的妊娠患者在分娩时予PCC20~40U/kg1次,后继每48h给予PCC10~20U/kg在产后3d维持FⅡ:C>20%。

#### (三)FⅤD

新生儿FⅤ:C参考值为36%~108%,在1周内上升,因此新生儿FⅤD的诊断需要参考新生儿参考范围,并在6个月时复查。轻度出血或者小手术患者可以考虑抗纤溶药物(如前述)。严重出血患者或者大手术需要给予FFP替代治疗,方案见表5。严重出血常规治疗效果不佳时可以输注血小板。FⅤ:C<20%的女性患者分娩时可给予FFP15~25ml/kg,提高FⅤ:C至20%~40%,随后每12h给予FFP10ml/kg维持FⅤ:C>20%3d以防止产后出血。FⅤD患者在接受血浆替代治疗后,可能会产生FⅤ抑制物,抑制物滴度低时可以继续原有方案替代治疗以止血,效果不佳时可应用rFⅦa止血<sup>[20-21]</sup>。

#### (四)FⅤ+ⅧD

轻度出血或者小手术时可以用抗纤溶药物(如前所述)。严重出血及高风险手术时考虑替代治疗,提高FⅧ水平可应用DDAVP或者FⅧ制剂。近期发表的研究认为本病凝血酶的生成降低主要由于FⅧ:C降低,因此在治疗中仅需提高FⅧ水平即可提高凝血酶生成,DDAVP可以取得良好效果<sup>[22]</sup>。

#### (五)FⅦD

新生儿FⅦ:C参考值为28%~104%,在出生

表4 用于罕见遗传性出血性疾病(RBD)替代治疗产品

替代治疗产品	富含因子	适用RBD	潜在风险
FFP	所有因子	所有RBD	输血反应,容量负荷增加,潜在病毒传播风险(未灭活产品)
冷沉淀	FⅧ、FⅧ、FⅠ、VWF	FⅧD、FⅠD	输血反应,潜在病毒传播风险(未灭活产品)
PCC	FⅡ、FⅦ、FX、FX	FⅡD、FⅦD、FXD、VKDFD	血栓事件,弥散性血管内凝血
FⅧ产品	FⅧ	FⅤ+ⅧD	一般无
rFⅦa	活化FⅦ	FⅦD	血栓事件
纤维蛋白原	FⅠ	FⅠD	一般无,少数患者可能出现过敏反应
血小板悬液	血小板	FⅤD、FⅤ+ⅧD	输血反应,潜在病毒传播风险(未灭活产品),同种免疫

注:FFP:新鲜冰冻血浆;PCC:凝血酶原复合物;VWF:血管性血友病因子;FⅧD:凝血因子Ⅷ缺乏症;FⅠD:遗传性纤维蛋白原缺乏症;FⅡD:凝血酶原缺乏症;FⅦD:凝血因子Ⅶ缺乏症;FXD:凝血因子X缺乏症;VKDFD:维生素K依赖性凝血因子缺乏症;FⅤ+ⅧD:凝血因子Ⅴ和Ⅷ联合缺乏症;FⅤD:凝血因子Ⅴ缺乏症

表 5 罕见遗传性出血性疾病(RBD)的止血水平及替代治疗方案

疾病	因子半衰期	止血水平		治疗产品	按需治疗	预防治疗
		其他研究	EN-RBD			
F I D	2~4 d	0.5~1 g/L	1 g/L	冷沉淀	15~20 ml/kg	10 kg 体重 1 袋, 每 7~10 d
				FFP	15~30 ml/kg	-
				纤维蛋白原	50~100 mg/kg	20~30 mg/kg 每周 1 次
F II D	3~4 d	20%~30%	>10%	PCC	20~40 U/kg	20~40 U/kg 每周 1 次
				FFP	15~25 ml/kg	-
F V D	36 h	10%~20%	10%	FFP	15~25 ml/kg	20 ml/kg 每周 2 次
				血小板输注	-	-
F V +VIII D <sup>a</sup>	FVIII 10~14 h	10%~15%	40%	FV 补充同 FV D	-	一般不需要预防
				FVIII 制剂	见文献[1]	一般不需要预防
F VII D	4~6 h	10%~15%	>20%	rFVIIa	15~30 μg/kg 每 4~6 h 1 次	20~40 μg/kg 每周 2~3 次
				PCC(四因子)	30~40 U/kg	30~40 U/kg 每周 2~3 次
				FFP	-	10~15 ml/kg 每周 2 次
F X D	40~60 h	10%~20%	>40%	PCC	20~30 U/kg	20~40 U/kg 每周 2 次
				FFP	10~20 ml/kg	-
FXID	50 h	15%~20%	-	FFP	10~20 ml/kg	-
F XIII D	9~12 d	2%~5%	30%	冷沉淀	2~3 袋	10 kg 体重 1 袋, 每 3 周 1 次
				FFP	3~5 ml/kg	-
VKDFD	见 F II、F VII、F IX、F X 部分	-	-	维生素 K1	10 mg/d	5~20 mg 每周 1 次口服或胃肠外
				PCC(四因子)	20~30 U/kg	-
				FFP	15~25 ml/kg	-
				rFVIIa	每 2 h 90 μg/kg, 至少 3 次	-

注: F I D: 遗传性纤维蛋白原缺乏症; F II D: 凝血酶原缺乏症; F V D: 凝血因子 V 缺乏症; F V +VIII D: 凝血因子 V 和 VIII 联合缺乏症; F VII D: 凝血因子 VII 缺乏症; F X D: 凝血因子 X 缺乏症; FXID: 凝血因子 XI 缺乏症; F XIII D: 凝血因子 XIII 缺乏症; VKDFD: 维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症; FFP: 新鲜冰冻血浆; PCC: 凝血酶原复合物。<sup>a</sup>有研究显示 F V +VIII D 中仅需提高 F VIII : C 即可增加凝血酶生成, 无需补充 F V, 提高 F VIII 水平可选用 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素 (DDAVP)。-: 无数据支持

表 6 罕见遗传性出血性疾病(RBD)围手术期替代治疗方案

疾病	维持水平	大手术
F I D	>1 g/L 至伤口愈合	术前纤维蛋白原 50~100 mg/kg; 初始 4~6 d 每日 1 次或隔日 1 次, 逐渐延长间隔(前 2 d 每日评估)
F II D	>20%	术前 PCC 20~40 IU/kg; 每 48 h 给予 10~20 U/kg, 前 48 h 内需要监测 F II : C
F V D	>15%	术前 FFP 15~25 ml/kg; 每 12 h 给 10 ml/kg(前 48 h 监测 F V : C 及凝血)
F V +VIII D	F V >20%、F VIII >50% <sup>a</sup>	F V 方案见表 1; F VIII 20~40 IU/kg 或 DDAVP 0.3 μg/kg
F VII D	>20%	术前 rFVIIa 15~30 mg/kg; 每 4~6 h 重复; 逐步延长至 8~12 h 1 次
F X D	>20%	术前 PCC 20~30 IU/kg; 每 24 h 给予 10~20 U/kg, 或 FFP 每 24 h 15~25 ml/kg
FXID	无数据	既往手术无出血的患者可用抗纤溶药物, 联合 FFP 15~25 ml/kg 及 TA 1 g 每日 4 次
F XIII D	>20%	-
VKDFD	-	PCC(四因子) 20~30 U/kg, 联合维生素 K1 5~20 mg; 如无 PCC 可选择 FFP 15~25 ml/kg

注: F I D: 遗传性纤维蛋白原缺乏症; F II D: 凝血酶原缺乏症; F V D: 凝血因子 V 缺乏症; F V +VIII D: 凝血因子 V 和 VIII 联合缺乏症; F VII D: 凝血因子 VII 缺乏症; F X D: 凝血因子 X 缺乏症; FXID: 凝血因子 XI 缺乏症; F XIII D: 凝血因子 XIII 缺乏症; VKDFD: 维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症; FFP: 新鲜冰冻血浆; PCC: 凝血酶原复合物; DDAVP: 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素; TA: 氨甲环酸;<sup>a</sup>有研究显示 F V +VIII D 中仅需提高 F VIII : C 即可增加凝血酶生成, 无需补充 F V。-: 无数据支持

后 6 个月内逐渐上升。因此新生儿在诊断 F VII D 时需要对比同期正常参考值范围, 在常规补充维生素

K 后检测或者在 6 个月大时检测。临床表型严重的 F VII D 患者在出生时即可发生颅内出血及脐带残端

出血,其他出血症状在新生儿期并不常见。轻度出血或者小手术患者可以考虑单独应用抗纤溶药物(如前述)。严重出血或接受大手术患者rFVIIa用法见表4及表5。预防治疗适用于有个人及家族严重出血史,或FVII:C<1%的患者,用法见表4,根据临床反应调整方案。FVII:C<20%妊娠女性在分娩时考虑给予rFVIIa 15~30 μg/kg 每4~6 h 1次3 d以预防产后出血。FVII D患者替代治疗后有产生FVII抑制物的报道,STER研究中FVII抑制物发生率为2.6%(3/115)<sup>[20-24]</sup>。

#### (六)FXD

正常新生儿FX:C正常范围为12%~68%,在出生后6个月内逐渐上升。因此新生儿在诊断FXD时需要对比同期正常参考值范围,在常规补充维生素K后检测或者在6个月大时再次检测确认。FXD患者出生可发生颅内出血及脐带残端出血。轻度出血或者小手术患者可以考虑单独应用抗纤溶药物(如前述)。严重出血或接受大手术患者替代治疗方案见表4及表5。对于有个人或家族严重出血病史,或FX:C<2%的患者考虑预防治疗,方案见表4。FX:C<30%的妊娠女性在分娩时,可给予PCC 20~40 U/kg以提高FX:C至40%以上,随后每日给予10~20 U/kg维持FX:C>30% 3 d以预防产后出血<sup>[20]</sup>。

#### (七)FXID

新生儿FXI:C范围10%~68%,在6个月后上升。因此在新生儿诊断FXID时需要参考新生儿正常范围并在出生后6个月后复查。FXID的出血表现相对于血友病A及B患者轻微,FXI严重缺乏(FXI:C<1%)时也仅在损伤后发生出血,类似于轻中型血友病患者。出血表型主要与损伤位置有关,在局部纤溶亢进部位的损伤后出血风险(49%~67%)高于低纤溶亢进区域(1.5%~40%),前者如泌尿道的损伤、拔牙或扁桃体摘除术后。中型(FXI:C 1%~5%)及轻型(6%~30%)患者,也可以在损伤后出现轻度出血,因此重型及非重型患者的临床表型无法截然分开。

FXID患者接受替代治疗后有产生抑制物的报道,抑制物的产生可能使手术或者创后出血加重,并降低替代治疗反应,因此对于FXI:C<10%患者在进行手术前,需要进行抑制物筛查。对于FXI:C 15%~70%,但是既往有出血史或未经过侵入性操作或者创伤的女性患者在分娩前可给予FFP

15~25 ml/kg并联合抗纤溶药物。对于经历过侵入性操作或者创伤但未发生出血的患者,可以在分娩发生出血后再给予替代治疗<sup>[20-21]</sup>。

#### (八)FXIID

FXIID患者自出生即可有严重出血倾向,特别注意的是,FXIID患者任何年龄都可能在没有其他出血征兆的时候突然出现致命性出血。有研究发现20%育龄期女性在排卵期出现盆腔出血,50%妊娠女性至少有过一次自发性流产。

建议FXIID患者接受预防治疗,有研究显示FXIII:C>15%时可以保持无出血发生,是很好的目标水平。但是目前国内很少有单位开展FXIII:C检测,且没有FXIII浓缩制剂。因此只能采用冷沉淀及FFP预防,冷沉淀中FXIII含量高于FFP,可以避免容量负荷过度。目前有FXIID患者接受替代治疗后产生FXIII抑制物的报道,抑制物可以抑制FXIII活性或加速其清除<sup>[12, 20-21]</sup>。

#### (九)VKDFD

因子活性<5%的患者常于婴儿阶段出现脐带残端出血及脑出血,应用维生素K治疗可以恢复凝血因子活性。对于维生素K无效患者可使用PCC及FFP止血治疗<sup>[20]</sup>。

#### 七、RBD中妇产科问题

女性RBD患者的临床表现主要包括自初潮起的月经增多、出血性卵巢囊肿、妊娠期间的自发性流产、围产期及产后出血。约有50%女性RBD患者出现月经增多,初潮为著。无纤维蛋白原血症及FXIID患者可出现反复自然流产。在缺乏替代治疗时,所有类型RBD患者在产后均有高出血风险。女性RBD的处理,需要多学科专业人员合作,如护士、血液科医师、妇产科医师、家庭医师、社会工作者等。对于女性RBD患者主要治疗目标是通过合适的治疗避免不必要的输血及住院,维持正常妊娠,降低围产期及产后出血风险<sup>[11]</sup>。

本共识内容仅作为临床医师在相关疾病诊治过程中参考使用,具体情况依患者实际病情而定。

(执笔:薛峰)

参与共识讨论专家(按姓氏笔画排列):上海交通大学医学院附属瑞金医院(王学锋);北京协和医院(王书杰、赵永强);南方医科大学南方医院(孙竞);中国医学科学院血液学研究所血液病医院(杨仁池、张磊、薛峰);山西医科大学第二医院(杨林花);中国科技大学附属第一医院(吴竞生);首都医科大学附属北京儿童医院(吴润晖);苏州大学附属第一医院(余自强);山东省血液中心(张心声、房

云海);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫、梅恒)

### 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(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 364-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.002.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血管性血友病诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 980-981. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.023.
- [3] Stonebraker JS, Bolton-Maggs P, Brooker M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018[J]. Haemophilia, 2020, 26(4):591-600. DOI: 10.1111/hae.14012.
- [4] Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(9):1938-1943. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04844.x.
- [5] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4):615-621. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x.
- [6] Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment[J]. Blood, 2015, 125(13):2052-2061. DOI: 10.1182/blood-2014-08-532820.
- [7] Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology [J]. Br J Haematol, 2014, 167(3):304-326. DOI: 10.1111/bjh.13058.
- [8] Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Diagnostics of Inherited Bleeding Disorders of Secondary Hemostasis: An Easy Guide for Routine Clinical Laboratories [J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(5):471-477. DOI: 10.1055/s-0036-1571311.
- [9] Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies [J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(4):366-374. DOI: 10.1055/s-0036-1571339.
- [10] Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders [J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(6):684-692. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
- [11] Winikoff R, Scully MF, Robinson KS. Women and inherited bleeding disorders - A review with a focus on key challenges for 2019 [J]. Transfus Apher Sci, 2019, 58(5):613-622. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.013.
- [12] de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII [J]. Haemophilia, 2016, 22 Suppl 5:61-65. DOI: 10.1111/hae.12965.
- [13] Ding Q, Yang L, Zhao X, et al. Paradoxical bleeding and thrombotic episodes of dysprothrombinaemia due to a homozygous Arg382His mutation [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(3):479-490. DOI: 10.1160/TH16-10-0750.
- [14] 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. 凝血因子VIII/IX抑制物诊断与治疗中国指南(2018年版) [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10):793-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.001.
- [15] Franchini M, Marano G, Pupella S, et al. Rare congenital bleeding disorders [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(17):331. DOI: 10.21037/atm.2018.08.34.
- [16] Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, et al. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(7):1404-1406. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04315.x.
- [17] Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders [J]. Blood, 2019, 134(23): 2082-2091. DOI: 10.1182/blood.2018891192.
- [18] Bastida JM, Benito R, Lozano ML, et al. Molecular Diagnosis of Inherited Coagulation and Bleeding Disorders [J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(7): 695-707. DOI: 10.1055/s-0039-1687889.
- [19] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2017年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [20] Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia [J]. Blood, 2019, 133(5):415-424. DOI: 10.1182/blood-2018-06-820738.
- [21] Franchini M, Marano G, Mengoli C, et al. Inhibitors in Patients with Congenital Bleeding Disorders Other Than Hemophilia [J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(6):595-603. DOI: 10.1055/s-0037-1607441.
- [22] Shao Y, Wu W, Xu G, et al. Low factor V level ameliorates bleeding diathesis in patients with combined deficiency of factor V and factor VIII [J]. Blood, 2019, 134(20):1745-1754. DOI: 10.1182/blood.2018886069.
- [23] Jain S, Donkin J, Frey MJ, et al. Phenotypical variability in congenital FVII deficiency follows the ISTH-SSC severity classification guidelines: a review with illustrative examples from the clinic [J]. J Blood Med, 2018, 9:211-218. DOI: 10.2147/JBM.S157633.
- [24] Batorova A, Mariani G, Kavakli K, et al. Inhibitors to factor VII in congenital factor VII deficiency [J]. Haemophilia, 2014, 20(2):e188-191. DOI: 10.1111/hae.12376.

(收稿日期:2021-01-04)

(本文编辑:刘爽)