

《血管性血友病诊断与治疗中国指南(2022年版)》解读

殷杰 余自强

通信作者:余自强,苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、血液学协同创新中心,苏州 215006,Email:yuziqiang@suda.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.003

Interpretation of Chinese guideline on the diagnosis and management of von Willebrand disease (2022)

Yin Jie, Yu Ziqiang

Corresponding author: Yu Ziqiang, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou 215006, China. Email: yuziqiang@suda.edu.cn

血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)是由于血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)质或量的异常导致的临床以出血表现为主的遗传性疾病。近年来有关VWD高危人群筛选、临床诊断、治疗措施有了明显改变,为了推动国内VWD诊治的规范化发展,中华医学会血液学分会血栓与止血学组更新了《血管性血友病诊断与治疗中国指南(2022年版)》(简称指南)。在本文中,笔者对指南中的重要更新点作出详细说明。

一、正确使用出血评分工具

对于有出血症状的一般患者,指南推荐先使用国际血栓与止血学会出血评分工具(ISTH-BAT)进行筛查,确定是否需要进一步的实验室检查。指南中纳入的ISTH-BAT项目包括鼻出血、皮肤出血、轻微外伤出血、口腔出血、胃肠道出血、血尿、拔牙出血、手术后出血、月经出血、产后出血、肌肉出血、关节出血、中枢神经系统出血和其他出血症状,一共14项。每一项又根据出血程度,积分0~4分不等。ISTH-BAT是一个开放的出血评分工具,最后一项是其他出血症状,这意味着如果患者发生的出血事件不能归入前面13项,如咯血、肾上腺出血等,仍有相应的积分标准参照。对于反复多次出血的患者,每一项以最严重的出血症状计分,不同项目计分累加得到总积分^[1]。男性总积分 ≥ 3 分或女性总积分 ≥ 5 分,即可判断为异常出血^[1]。对于有多

项出血表现和严重出血的患者,不容易漏诊。但是,对于病程短、出血次数少或出血症状轻的儿童,因ISTH-BAT积分不高,有漏诊VWD的风险,临床医生需谨慎评估^[2]。因此,ISTH-BAT更适合成人出血患者的筛查。多项队列研究结果显示,ISTH-BAT诊断VWD的敏感性为75%(66%~83%),特异性为54%(29%~77%)^[3]。VWD的诊断需要在ISTH-BAT筛选基础上,进一步行相关实验室检查。

二、VWD的实验室检查

为了有效和准确诊断与分型诊断VWD,指南纳入了更多的实验室检查。在VWD的诊断试验中,指南推荐血浆VWF血小板结合活性测定而非单一的VWF瑞斯托霉素辅因子活性(VWF:RCo),用于反映VWF与血小板之间的结合活性。在VWD的分型诊断试验里,增加了去氨加压素(1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP)试验、VWF前导肽(VWF propeptide, VWFpp)测定和VWF基因测序。

1. 血浆VWF血小板结合活性测定:指南推荐的血浆VWF血小板结合活性测定包括以下3种:①VWF与野生型小细胞膜糖蛋白Ib(GP I b)结合测定(VWF:GP I bR);②VWF与GP I b突变体结合测定(VWF:GP I bM);③VWF瑞斯托霉素辅因子活性(VWF:RCo)。

VWF:GP I bR和VWF:GP I bM由于变异系数小,检测阈值更低等优势,有替代VWF:RCo的趋势^[4]。但鉴于国内大部分单位还不能开展VWF:GP I bR和VWF:GP I bM检测,指南仍保留了VWF:RCo。有些医疗中心采用VWF活性检测法^[5](检测试剂为识别VWF A1区上与GP I b结合肽段的单克隆抗体)替代VWF血小板结合活性测定。但基于指南的规范化,不推荐VWF活性检测法。

2. VWD的分型诊断试验:指南推荐部分VWD患者轻度出血时可使用DDAVP止血。推荐的前提是这部分患者需经过DDAVP试验证实有效^[6]。DDAVP试验通过比较用药前和用药后1 h患者凝血因子Ⅷ(FⅧ)促凝活性(FⅧ:C)和VWF水平的变化,初步判断是否有效。用药后4 h再次检测患者FⅧ:C和VWF水平,判断患者是否存在VWF代谢过快、半衰期缩短。例如1C型患者,用药后1 h VWF水平升高达到有效标准,但用药后4 h VWF水平下降幅度超过30%,提示用药后临床上达不到稳定止血效果,因此这类患者不推荐使用DDAVP治疗。DDAVP试验用药和操作并不复杂,笔者单位在门诊可实施,但禁用于2岁以下的婴幼儿、妊娠妇女、癫痫及有活动性心脑血管疾病的老年患者^[6]。

VWFpp和成熟VWF等比例地从细胞内分泌出来进入血循环。VWFpp在体内的半衰期是2 h,成熟VWF的半衰期是8~12 h。所以,VWFpp和VWF抗原(VWF:Ag)之间的比值可以反映体内VWF合成、分泌及清除的状况。由于VWFpp不含ABO血型抗原,所以VWFpp的清除不受血型影响^[7]。VWFpp与VWF:Ag在体内代谢途径不同,因此VWFpp/VWF:Ag增加提示VWF清除增快。VWFpp和VWF:Ag均采用ELISA方法检测,正常血浆中含有1 U的VWFpp和1 U的VWF:Ag,两者比值为1^[8]。在1C型VWD和获得性von Willebrand综合征中,VWFpp/VWF:Ag明显增高^[9]。

目前VWF基因测序越来越广泛应用于VWD的诊断。VWF某些特定的外显子突变与VWD分型密切相关,对于VWD的鉴别诊断也具有重要价值。但是,不可否认的是仍有部分VWD患者找不到VWF的基因突变,这些患者可能还存在VWF细胞内转运、分泌、调控、代谢等其他因素的异常^[10],因此不能仅依据VWF基因检测结果正常即排除VWD。此外,如患者没有明显的出血表现或VWF水平的异常,即使检测到VWF基因异常,临床医生还需根据患者既往是否有出血病史和出血性家族

史,慎重鉴别是VWF的基因多态性还是致病性的VWF基因突变,诊断或排除VWD。

三、VWD的诊断

本版指南新增了VWD的诊断流程图。由于DDAVP试验的引入,首次提出了1C型VWD的诊断。为了避免漏诊,指南明确将VWF血小板结合活性/VWF:Ag比值 <0.7 作为2型VWD的诊断标准^[4],而非之前的 $0.5\sim0.7$ 。3型VWD患者的VWF水平通常低于检测阈值,VWF多聚体缺如^[4,11]。因国内大部分医院无法常规开展VWF多聚体检测,所以需要明确界定VWF:Ag和VWF:RCo阈值。兼顾VWF:RCo检测下限的准确性,及VWF多聚体缺如的3型VWD患者的VWF水平,指南最终将3型VWD的VWF抗原和VWF:RCo阈值划为小于3%。在2A和2B型VWD的鉴别中,更推荐采用基因测序而非低剂量瑞斯托霉素诱导的血小板聚集试验,原因在于后者需要患者新鲜血小板进行检测,临床普及性不及VWF基因测序^[4],并非低剂量瑞斯托霉素诱导的血小板聚集试验诊断2B型VWD准确性低。

四、VWD的预防及治疗

中重度出血或拟行手术的VWD患者,需替代治疗。目前国内替代治疗可选择人血源性FⅧ制剂、血浆和冷沉淀。近期人血源性VWF制剂将开展临床试验。剂量标定以制剂的VWF:RCo为准,每公斤体重1 U的VWF:RCo平均使血浆VWF:RCo提高2 U/dl。针对不同程度出血和拟行手术类型,不同版本国内外指南推荐首次用药、维持用药剂量和疗程均不相同^[11-13],因此本指南列出了替代治疗的推荐范围。具体到每例VWD患者,则应兼顾用药后出血情况、VWF和FⅧ水平以及替代治疗制剂的选择进行个体化调整^[14]。重组VWF制剂未来也将在国内上市,需要注意的是,与血源性VWF制剂不同,重组VWF制剂不含有FⅧ。在严重出血或手术时,首次应用为了能迅速提升患者体内的FⅧ水平而达到止血效果,应同时补充1剂FⅧ,随后可单用重组VWF制剂维持^[15]。

指南针对女性VWD患者的月经过多、出血性卵巢囊肿、妊娠和分娩等问题均提出了明确的治疗措施。正常女性妊娠期VWF和FⅧ:C水平增加2~3倍,1型VWD孕妇也有类似表现。因此,在妊娠后期应监测VWF水平,如能达到正常范围,分娩时可不予以干预。分娩后患者的VWF水平迅速下降,需要严密监测。研究显示,即便分娩时VWF水

平处于正常范围,仍有22%的VWD患者因产后异常出血需要输血^[16]。抗纤溶药物氨甲环酸在女性VWD治疗中占重要地位,无论是月经出血、出血性卵巢囊肿还是预防产后出血均可使用,可单药应用,也可联合替代治疗。值得一提的是,产妇服用氨甲环酸,母乳中虽然可以检测到氨甲环酸,但仅有血液浓度的百分之一^[17],因此相对安全,可用于哺乳期VWD患者。VWD产妇除了需预防产后大出血,同样也面临产后血栓的风险。对于合并血栓高风险的患者,可用弹力袜预防,必要时也可考虑低分子肝素^[6]。

指南将手术分为大手术和小手术两种类型并加以定义。对于拟行大手术的VWD患者,在替代治疗的同时,需检测FⅧ和VWF水平,两者均需达到0.50 IU/ml并至少维持到术后3 d。仅FⅧ或VWF水平达标,术中及术后仍有出血的风险^[6]。VWD患者合并心血管疾病或血栓性疾病而需要抗血小板或抗凝治疗时,建议行抗血小板或抗凝治疗,如治疗后合并出血,可加用预防治疗。

当然,除了指南中推荐的VWD治疗制剂外,新的VWD治疗策略也层出不穷。VWD基因治疗、VWF-FⅧ融合蛋白、长半衰期VWF纳米制剂等不仅给VWD患者带来新的希望,也为临床医生提供了更多的治疗选择^[18]。

随着血源性/重组VWF制剂的上市和推广,预防治疗也变得可及,反复发生严重出血的VWD患者将获益于预防治疗。关于VWD的预防治疗还存在诸多问题,诸如哪一类型VWD患者获益更多、长期预防是否会导致VWF抑制物产生、预防治疗的最佳剂量和频率、选择阶段性预防治疗还是终身预防治疗等。以上问题需要开展更多的临床试验予以解答。

参考文献

- [1] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(9): 2063-2065. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x.
- [2] Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, et al. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7):1335-1341. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04775.x
- [3] Mohamad AK, Nedaa H, Sammy T, et al. Bleeding assessment tools in the diagnosis of VWD in adults and children: a systematic review and meta-analysis of test accuracy [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (23): 5023- 5031. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004368.
- [4] James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (1): 280-300. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003265.
- [5] Sagheer S, Rodgers S, Yacoub O, et al. Comparison of von Willebrand factor (VWF) activity levels determined by HemosIL AcuStar assay and HemosIL LIA assay with ristocetin cofactor assay by aggregometry [J]. *Haemophilia*, 2016, 22 (3): e200-207. DOI: 10.1111/hae.12937.
- [6] Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (1): 301-325. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003264.
- [7] Albániz S, Ogiwara K, Michels A, et al. Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(5): 953-963. DOI: 10.1111/jth.13294.
- [8] Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P, et al. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival [J]. *Blood*, 2006, 108 (10): 3344- 3351. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015065.
- [9] Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, et al. Evaluation of the utility of von Willebrand factor propeptide in the differential diagnosis of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(1): 36-42. DOI: 10.1055/s-0038-1660481.
- [10] Nathalie IB, Pierre B, Bérangère J, et al. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping [J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(12): 1023-1036. DOI: 10.1080/17474086.2019.1670638.
- [11] Mike AL, Will L, James SO, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology [J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(4):453-465. DOI: 10.1111/bjh.13064.
- [12] Castaman G. How I treat von Willebrand disease [J]. *Thromb Res*, 2020, 196: 618-625. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.051.
- [13] Frank WL, Jeroen CE. Von Willebrand's Disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2067-2080. DOI: 10.1056/NEJMra1601561.
- [14] Phua CW, Berntorp E. A personalized approach to the management of VWD [J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58 (5): 590-595. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.009.
- [15] Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease [J]. *Blood*, 2015, 126 (17): 2038-2046. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629873.
- [16] Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103 (2): 73-79. DOI: 10.1111/ejh.13250.
- [17] Byrne B, Ryan K, Lavin M. Current challenges in the peripartum management of women with von Willebrand Disease [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 47(2): 217-228. DOI: 10.1055/s-0041-1723797.
- [18] Denis CV, Susen S, Lenting PJ. von Willebrand disease: what does the future hold? [J]. *Blood*. 2021, 137 (17): 2299-2306. DOI: 10.1182/blood.2020008501.

(收稿日期:2021-12-26)

(本文编辑:徐茂强)