

重组人凝血因子VIIa治疗急性早幼粒细胞白血病合并重度出血八例报告并文献复习

唐雅琼 韩悦 仇惠英 孙爱宁 吴德沛

Recombinant factor VII a for the treatment of acute promyelocytic leukemia with severe bleeding: 8 cases report and literature review Tang Yaqiong, Han Yue, Qiu Huiying, Sun Aining, Wu Depei

Corresponding author: Han Yue, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: hanyue@suda.edu.cn

出血是初治急性早幼粒细胞白血病(APL)患者首要死亡原因。白细胞升高、血小板减少及弥散性血管内凝血(DIC)使APL患者出血风险增高。初治APL患者合并DIC的比例高达77.6%^[1]。重组人凝血因子VIIa(rFVIIa)已被批准用于治疗凝血因子VIII(FVIII)或FIX抑制物阳性的血友病、获得性血友病、先天性凝血因子VII缺乏症及血小板无力症等^[2]。2012年10月至2014年4月,我们应用rFVIIa治疗8例合并重度出血且常规止血措施无效的APL患者,报告如下。

病例资料

1. 病例:2012年10月至2014年4月于苏州大学附属第一医院住院治疗的8例合并重度出血的APL患者纳入研究。全部8例患者均为常规止血方法(血小板及新鲜冰冻血浆输注、纤维蛋白原、凝血酶原复合物、止血敏、止血芳酸、卡络磺钠、蛇毒凝血酶等)治疗无效。男性4例,女性4例,中位年龄35(24~52)岁。出血部位:脑出血5例,肺出血2例,消化道合并泌尿道出血1例。参照文献[3]标准,8例患者出血评分均为4分。以国际血栓和止血学会(ISTH)DIC评分^[4]≥5分作为DIC诊断标准,8例患者中位DIC评分为5(5~6)分。所有患者均接受全反式维甲酸(ATRA)为基础的诱导化疗。发生出血时中位PLT为 $17(5\sim37)\times 10^9/L$ 。

全部8例合并重度出血APL患者的一般资料见表1。本

研究获得苏州大学附属第一医院伦理委员会审核批准,所有患者或法定监护人均知情同意。

2. 治疗方案及疗效评价:rFVIIa(丹麦诺和诺德公司产品)中位剂量为50(40~60) $\mu g/kg$,中位给药次数为2(1~9)次(表2)。均采用静脉推注给药,使用前给予新鲜冰冻血浆及血小板输注。rFVIIa应用2h后进行疗效评估。显著疗效:出血停止;部分疗效:出血量减少50%以上;无效:出血症状无减轻。患者在rFVIIa治疗前后监测血常规、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原、D-二聚体、纤维蛋白原裂解产物(FDP)等实验室指标。

3. 治疗结果:8例患者中,1例无效,4例获得显著疗效,3例获得部分疗效。7例治疗有效患者的中位起效时间为2.5(1~5)h。随访1个月,5例患者未再发生出血,疾病缓解状态下生存;2例患者在应用rFVIIa后出血明显减少,病情稳定数天后出血再次加重而死亡;1例患者脑出血治疗无效死亡(表2)。

rFVIIa使用前主要凝血功能检查结果见表3。rFVIIa使用后72h,血小板及新鲜冰冻血浆输注量较使用前减少;浓缩红细胞输注量在使用前后无明显改变。

4. 不良反应:8例患者均未出现血栓性并发症。

讨论及文献复习

APL患者早期病死率高达17.0%~40.8%^[5-8],是影响患者生存的重要因素。出血则是APL患者早期死亡的首要原因。APL并发的凝血异常机制较为复杂,包括内皮细胞损伤及凝血系统的激活,合并纤溶系统亢进、血小板及凝血因子大量消耗,引起微循环血栓形成及出血^[9]。初治APL患者还通常合并纤溶亢进,表现为D-二聚体、纤维蛋白原裂解产物水平增高,凝血酶原时间延长和低纤维蛋白血症。由于白血病细胞的骨髓浸润及DIC的消耗,APL患者血小板计数通常较低,进一步增加出血风险。

FVII是一种肝脏合成的丝氨酸蛋白酶,半衰期为2.5h。FVIIa与组织因子形成复合物,促进凝血酶形成,活化FV、FVIII及血小板,并在血管损伤部位集聚。活化的血小板暴露膜表面的磷脂酰丝氨酸,进一步促进凝血酶合成。随后,FIXa、FVIIIa及FVa与活化血小板结合,活化FX成为FXa,并与FVa形成复合物,形成大量的凝血酶,使纤维蛋白原转换成纤维蛋白,形成稳定的血栓。同时,FVIIa还可在不依赖组织因子的情况下,促进凝血酶产生,形成血栓。此外,Kjalke等^[10]在体外实验中证实血小板减少条件下,rFVIIa也

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.016

基金项目:国家自然科学基金(81270591);江苏省医学重点人才项目(RC2011105);江苏省自然科学基金(BK20131167);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:韩悦,Email:hanyue@suda.edu.cn

表1 8例急性早幼粒细胞白血病合并重度出血患者一般资料

例号	性别	年龄(岁)	原发病治疗	出血部位	出血评分	出血时PLT($\times 10^9/L$)	DIC评分
1	男	27	IDA+ATRA+ATO	消化道、泌尿道、巩膜	4	7	5
2	男	24	ATRA+ATO	脑	4	20	5
3	男	52	ATRA	肺	4	5	6
4	男	37	ATRA	脑	4	37	5
5	女	25	ATRA+ATO	肺	4	15	6
6	女	33	IDA+ATRA+ATO	脑、消化道、皮肤	4	13	5
7	女	51	ATRA+ATO	脑	4	19	5
8	女	37	ATRA+ATO	脑、泌尿道、皮肤	4	27	6

注: IDA:去甲氧柔红霉素; ATRA:全反式维甲酸; ATO:三氧化二砷

表2 8例急性早幼粒细胞白血病合并重度出血患者重组人凝血因子VIIa(rFVIIa)治疗方案及治疗结果

例号	性别	年龄(岁)	rFVIIa治疗方案		疗效	转归(1个月)
			剂量($\mu g/kg$)	给药次数		
1	男	27	50	1	显著	生存
2	男	24	50	1	无效	死亡
3	男	52	50	1	部分	生存
4	男	37	40	1	显著	生存
5	女	25	40	3	部分	死亡
6	女	33	60	9	显著	生存
7	女	51	50	3	显著	生存
8	女	37	50	5	部分	死亡

注:显著疗效:出血停止;部分疗效:出血量减少50%以上;无效:出血症状无减轻

表3 重组人凝血因子VIIa治疗前后患者凝血功能检测结果[M(范围)]

组别	例数	APTT(s)	PT(s)	纤维蛋白原(g/L)	D-二聚体(mg/L)
治疗前	8	28.2(18.4~38.1)	22.3(14.6~28.3)	1.0(0.7~1.8)	30.50(17.40~39.10)
治疗后	8	25.3(19.7~35.4)	13.5(11.1~17.4)	1.9(1.4~2.7)	10.90(8.40~15.20)
正常参考值		23.0~37.0	10.8~13.5	14.0~21.0	0.01~0.50

可促进产生足量凝血酶进而形成血栓。

1999年Kenet等^[11]首次采用rFVIIa成功治疗1例合并大出血的枪伤患者。近年来,rFVIIa超说明书用药越来越广泛,Franchini等^[12]回顾性分析了27篇文献共99例应用rFVIIa治疗的DIC患者资料,90%以上患者治疗有效。Zver等^[13]报道1例APL患者深静脉置管引起股动脉出血,血红蛋白水平及血压在4h内急剧下降,患者接受2次rFVIIa(90 $\mu g/kg$,间隔3h)后,出血停止,生命体征逐渐平稳。Nosari等^[14]报道1例APL合并脑出血患者,rFVIIa(90 $\mu g/kg$)应用6次后成功止血;Alimoghaddam等^[15]分析了7例APL合并肺出血病例,rFVIIa均能有效止血。

我们以rFVIIa治疗8例合并严重出血的APL患者,7例有效。考虑到国内患者的经济承受能力,rFVIIa的用量及使用次数均低于文献报道。此外,rFVIIa的使用大多在致命性出血发生且常规止血措施无效的情况下,治疗时机的延误常导致不可逆甚至致命性器官损伤。合并脑出血的例2患者在应用rFVIIa时,已出现深昏迷,rFVIIa的使用难以逆转既发脑出血。此外,我们的病例中未出现相关血栓并发症,可能与

rFVIIa剂量较小有关。

目前尚无rFVIIa应用于APL合并重度出血的最佳推荐剂量,使用频率及次数也存在争议。rFVIIa的实际应用应依据临床实际出血情况而定,在使用前补充血小板并纠正凝血异常,一次使用无效或部分有效后,应继续重复使用。同时,考虑到rFVIIa的半衰期,使用间期不宜过长。

本组病例结果初步表明,rFVIIa对于治疗APL合并重度出血有较好疗效。为达到更好止血效果,建议早期、足量、多次使用。为进一步探究rFVIIa治疗APL相关出血的有效性及其安全性,需进行前瞻性、多中心临床试验。

参考文献

- [1] Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia [J]. Eur J Haematol, 2012, 88(4):321-328.
- [2] O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa [J]. JAMA, 2006, 295(3):293-298.

[3] Nevo S, Enger C, Hartley E, et al. Acute bleeding and thrombocytopenia after bone marrow transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 27(1):65-72.

[4] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb Haemost, 2001, 86(5):1327-1330.

[5] Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry [J]. Leukemia, 2011, 25(7): 1128-1134.

[6] Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid[J]. Blood, 2011, 118(5):1248-1254.

[7] McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia[J]. Haematologica, 2012, 97(1):133-136.

[8] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin[J]. Blood, 2008, 111(7):3395-3402.

[9] Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(8):1341-1350.

[10] Kjalke M, Ezban M, Monroe DM, et al. High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system[J]. Br J Haematol, 2001, 114(1):114-120.

[11] Kenet G, Walden R, Eldad A, et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa[J]. Lancet, 1999, 354(9193): 1879.

[12] Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, et al. Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2007, 18(7): 589-593.

[13] Zver S, Andoljsek D, Cernelc P. Effective treatment of life-threatening bleeding with recombinant activated factor VII in a patient with acute promyelocytic leukaemia[J]. Eur J Haematol, 2004, 72(6):455-456.

[14] Nosari A, Caimi TM, Zilioli V, et al. Cerebral hemorrhage treated with NovoSeven in acute promyelocytic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(1):160-161.

[15] Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M. Use of Novoseven for arsenic trioxide- induced bleeding in PML [J]. Am J Hematol, 2006, 81(9):720.

(收稿日期:2014-09-15)
(本文编辑:徐茂强)

《中华血液学杂志》第八届编辑委员会委员名单

- 顾 问 达万明 钱林生 沈悌
- 名誉总编 阮长耿
- 总 编 辑 王建祥
- 副总编辑 黄晓军 邵宗鸿 沈志祥 王健民 张凤奎 赵永强
- 编辑委员(按汉语拼音排序) 曹雪涛 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈洁平 陈苏宁 陈协群
 陈幸华 陈元仲 程 涛 达万明 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记 高子芬
 顾 健 韩明哲 侯 明 侯 健 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄晓军 纪春岩
 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 晓 李建勇 李玉明 林凤茹 刘 红 刘 霆
 刘开彦 刘启发 刘卓刚 马 军 孟凡义 秘营昌 裴雪涛 钱林生 邱录贵 任汉云
 阮长耿 邵宗鸿 沈 悌 沈志祥 孙自敏 童春容 王 椿 王 敏 王 欣 王冠军
 王季石 王健民 王建祥 王晓敏 王学锋 王兆钺 魏旭东 文 珠 吴德沛 吴竞生
 肖志坚 熊冬生 徐 卫 徐开林 许小平 杨林花 杨仁池 姚红霞 于 力 张凤奎
 张广森 张连生 张王刚 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋 周道斌 周剑峰
 竺晓凡
- 外籍委员 刘德龙 王鲁华
- 通讯编委(按汉语拼音排序) 白 海 陈宝安 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 韩 颖 贾永前
 江 明 李军民 李 薇 李 艳 李扬秋 梁英民 刘 兵 刘代红 罗建民 马志贵
 牛 挺 钱文斌 孙 慧 王恒湘 王宏伟 魏 辉 吴广胜 张 磊 郑国光 周小鸽
 邹善华