

重组人凝血因子VIIa治疗血液病患者出血的临床疗效分析

刘葳 薛峰 刘晓帆 姜尔烈 杨栋林 刘凯奇
肖志坚 张凤奎 冯四洲 韩明哲 张磊 杨仁池

【摘要】 目的 研究重组人凝血因子VIIa(rFVIIa)治疗血液病患者出血的疗效。方法 回顾性分析rFVIIa治疗31例血液病患者共38次出血的临床资料。结果 rFVIIa治疗获得性血友病A(AHA)/血友病伴抑制物、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性非APL白血病患者出血的总体有效率分别为90%(9/10)、71.4%(5/7)、60.0%(3/5),高于造血干细胞移植后患者(30.8%);rFVIIa治疗评分为2分出血的有效率(100.0%)高于3分(66.7%)及4分(51.6%)出血;5例次颅内出血中2例次(25.0%)有效;9例次血尿中6例次(66.7%)有效;12例次消化道出血中5例次(41.7%)有效。3例次关节及肌肉出血的疗效均为极好,5例次出血部位为皮肤、鼻黏膜、咽部及牙龈,疗效均为极好;移植后患者在出血评分为4分时,高剂量以及多次使用rFVIIa并不一定能取得好的疗效。AHA/血友病伴抑制物及急性白血病患者合并的出血,在评分为4分时,使用低剂量rFVIIa能取得好的疗效,但最低用药剂量(22.5 μg/kg)的疗效差。结论 rFVIIa的止血疗效受疾病类型、出血部位以及严重程度等多个因素的影响。rFVIIa对AHA/血友病伴抑制物以及急性白血病患者出血具有较好的疗效,但对移植后患者的出血疗效欠佳。出血早期使用rFVIIa对于疗效至关重要。在止血治疗的同时,应积极治疗基础疾病。

【关键词】 血液病; 出血; 重组活化凝血因子VII; 止血治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81470302);天津市自然科学基金(15JCZDJC35800、16JCYBJC26700);协和青年基金(332015129)

Analysis of clinical efficacy of recombinant activated factor VII on bleeding in patients with hematologic disorders Liu Wei, Xue Feng, Liu Xiaofan, Jiang Erle, Yang Donglin, Liu Kaiqi, Xiao Zhijian, Zhang Fengkui, Feng Sizhou, Han Mingzhe, Zhang Lei, Yang Renchi. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the treatment efficacy of recombinant activated factor VII (rFVIIa) for bleeding among patients with hematologic disorders. **Methods** A total of 38 times of bleeding in 31 patients with hematological disease treated with rFVIIa were analyzed retrospectively. **Results** The clinical effective rate of rFVIIa for bleeding management in acquired hemophilia A (AHA) patients/hemophilia patients with inhibitor, acute promyelocytic leukemia (APL) patients and patients with non-APL leukemia was 90% (9/10), 71.4% (5/7) and 60.0% (3/5), respectively, which was higher than that in patients following HSCT (30.8%). The clinical effective rate of rFVIIa for patients with bleeding score of 2 (100.0%) was higher than that with 3 (66.7%) and 4 (54.1%). The effective rate of rFVIIa was 25.0% (2/5) in 5 patients with cerebral hemorrhage, 66.7% (6/9) in 9 patients with hematuria and 41.7% in 12 patients with gastrointestinal hemorrhage. The curative effect for 3 patients with joints and muscle bleeding and 5 patients with skin, nasal, pharyngeal and gum bleeding was excellent. Following HSCT, among patients with bleeding score of 4 points, high dose and repeated use of rFVIIa did not necessarily achieve a good effect. Among AHA/hemophilia patients with inhibitors and patients with acute leukemia who had bleeding score of 4 points, the use of low dose FVIIa could achieve good therapeutic effect, however the efficacy of lowest dose (22.5 μg/kg) rFVIIa was poor. **Conclusions** The hemostasis efficacy of rFVIIa is

affected by various factors such as diseases, bleeding sites, bleeding score and so on. The use of rF VIIa can achieve good efficacy for bleeding management in AHA patients/hemophilia patients with inhibitor, APL patients and patients with non-APL leukemia. However the efficacy of rF VIIa for bleeding of patients after HSCT is poor. Early use of rF VIIa is important for successful hemostatic treatment. Management of underlying condition is as important as hemostatic treatment.

【Key words】 Hematologic diseases; Hemorrhage; Recombinant- activated factor VII; Hemostatics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470302); Tianjin Natural Science Foundation (15JCZDJC35800, 16JCYBJC26700); Union Youth Research Foundation (332015129)

出血是血液系统疾病的常见并发症,轻者可致残,重者危及生命。如何及时有效地止血治疗是临床面临的一大挑战。重组人凝血因子VIIa(rF VIIa)因突出的止血疗效,在临床中得到越来越广泛的应用。近年来,我们应用rF VIIa治疗31例血液病患者共38次出血,报告如下。

病例与方法

1. 病例:2014年1月1日至2016年5月31日期间在中国医学科学院血液病医院接受rF VIIa治疗的31例血液病患者(共38次出血)纳入研究。男20例,女11例,中位年龄34(4~79)岁;获得性血友病A(AHA)3例(3例次出血),血友病抑制物6例(7例次出血),急性早幼粒细胞白血病(APL)7例(7例次出血),非APL急性髓系白血病(AML)7例(9例次出血),急性淋巴细胞白血病1例(1例次出血),慢性髓性白血病(CML)1例(2例次出血),骨髓增生异常综合征(MDS)3例(5例次出血),重型再生障碍性贫血(SAA)2例(3例次出血),原发免疫性血小板减少症(ITP)1例(1例次出血)。上述出血中,13例次发生于造血干细胞移植后。详见表1。

2. 出血评分:参照文献[1]对患者进行出血评分:1分:分泌物潜血阳性、阴道少量出血、少量皮肤瘀点;2分:不需要红细胞输注的轻度出血(皮肤瘀斑、鼻出血、阴道流血、咯血、黑便、轻度血尿等);3分:严重出血,红细胞压积(HCT)迅速降低,每天输注浓缩红细胞 ≥ 1 U,或者因活动性出血导致输血后HGB不能达到预期增长;4分:危及生命的出血(颅内出血、弥漫性肺泡出血、心包出血等)。

3. 疗效评估:极好:注射1次rF VIIa后8 h内疼痛症状迅速缓解或出血体征明显改善;好:注射1次rF VIIa后8 h内疼痛症状迅速缓解或出血体征得到一定程度改善,但24~48 h后可能需要多于1次注射达到完全缓解;中:注射1次rF VIIa后8 h内疼痛症状迅速缓解或出血体征得到轻微改善,通常需要多于

1次注射;差:注射1次rF VIIa 8 h后疼痛症状无改善或出血情况加重。疗效“极好”和“好”判定为治疗有效。

结 果

1. rF VIIa止血疗效:① 10例次AHA/血友病伴抑制物出血中,4、3、2分出血分别为6、2、2例次。4例次疗效为“极好”(肘关节、颅内、齿龈以及上消化道出血);5例次疗效为“好”(关节、肌肉、皮肤以及泌尿系出血);1例次齿龈出血疗效为“中”。总体有效率90.0%(9/10)。② APL 7例次出血的出血评分均为4分。4例次疗效为“极好”(颅内、消化道及泌尿系),1例次阴道出血疗效为“好”,2例次“差”(颅内出血、泌尿系出血各1例),总体有效率71.4%(5/7)。③ 非APL急性白血病:4例次出血评分为4分,1例次为2分。3例次疗效极好,出血部位为肺(咯血)、消化道及鼻出血;1例次阴道出血,疗效评价为“中”;1例次消化道出血,疗效评价为“差”。总体有效率60.0%(3/5)。④ 13例次造血干细胞移植移植后出血中,4、3、2分出血分别为11、1、1例次,3例次疗效为“极好”,出血部位为咽部及泌尿系;1例次疗效为“好”,为下消化道出血。其余出血疗效为“中”或“差”,出血部位为泌尿系、颅内及消化道,1例颅内出血患者用药当日死亡。总体有效率为30.8%(4/13)。⑤ 其他:ITP合并颅内出血1例,MDS合并咯血1例,患者均于用药当天死亡;1例合并血尿的SAA患者注射1次rF VIIa后出血明显改善,疗效评价为“好”。

2. 出血部位与止血疗效:本组患者出血部位主要为颅内、消化道及泌尿系。5例次颅内出血中2例次疗效“极好”,3例次疗效“差”(均于用药当日死亡),总体有效率25.0%(2/5);9例次血尿,6例次疗效为“好”和“极好”,总体有效率66.7%(6/9);12例次消化道出血,疗效为“中”及“差”占7例,总体有效率41.7%(5/12)。关节及肌肉出血占3例,疗效均为

表1 重组人凝血因子VIIa(rFVIIa)治疗的31例血液病患者38例次出血的临床资料

例号	性别	年龄(岁)	诊断	出血部位	PLT($\times 10^9/L$)	出血评分	rFVIIa 治疗情况		
							用量($\mu g/kg$)	次数/间隔(h)	疗效
1	男	9	HB伴抑制物	髂窝	正常	4	71.4	2/12	好
				前臂	正常	4	107.1	2/24	好
2	男	9	HB伴抑制物	肘关节	正常	2	103.4	1	极好
3	男	15	HA伴抑制物	泌尿系	正常	4	92.1	2/12	好
4	男	19	HA伴抑制物	颅内	正常	4	45.0	5/2	极好
5	男	18	HA伴抑制物	上消化道	正常	4	63.2	1	极好
6	男	43	HA伴抑制物	齿龈	正常	2	57.1	1	极好
7	女	79	AHA	皮肤	正常	3	72.7	5/24	好
8	女	29	AHA	泌尿系	正常	4	86.2	1	好
9	男	57	AHA	齿龈	正常	3	41.7	1	中
10	男	47	APL	泌尿系	32	4	22.5	1	差
11	女	41	APL	颅内 ^a	42	4	60.6	1	差
12	男	47	APL	颅内 ^a	16	4	57.5	3/2	极好
13	女	42	APL	阴道	21	4	70.2	1	好
14	男	13	APL	上消化道 ^a	11	4	72.7	1	极好
15	男	26	APL	上消化道 ^a	32	4	65.4	1	极好
16	女	47	APL	泌尿系	39	4	45.5	2/24	极好
17	男	22	AML-M ₆	鼻腔	68	2	39.2	1	极好
				下消化道	5	4	39.2	1	极好
				泌尿系	68	2	39.2	1	极好
18	女	44	AML-M ₅	阴道 ^a	12	4	61.5	1	差
19	女	47	AML-M ₅	咯血	24	4	55.0	1	极好
20	男	56	AML-M ₅	下消化道 ^a	31	4	44.8	1	中
21	男	27	ITP	颅内	正常	4	31.8	2/2	差
22	女	61	MDS	肺	11	4	61.4	1	差
23	女	56	SAA	血尿	1	4	76.9	1	好
24	男	35	MDS-MMRDT	咽	18	4	74.6	1	极好
				下消化道	34	4	29.9	1	中
25	男	13	AML-MMRDT	泌尿系	43	4	52.6	4/24	中
26	男	13	MDS-MMRDT	泌尿系	92	3	62.5	1	极好
				颅内 ^a	18	4	41.7	2/2	差
27	女	9	AML-MMRDT	下消化道	正常	4	74.0	1	中
28	男	4	CML-MUDT	下消化道	17	4	58.9	12/24	中
				下消化道	17	4	117.6	2/24	中
29	女	8	SAA-MMRDT	下消化道 ^a	80	4	129.9	3/24	差
				下消化道	正常	4	62.5	5/24	中
30	男	53	AML-MRDT	下消化道	30	4	60.0	1	好
31	男	35	ALL-MMRDT	泌尿系	51	4	50.8	2/24	差

注:HA:血友病A;HB:血友病B;AHA:获得性血友病A;ALL:急性淋巴细胞白血病;APL:急性早幼粒细胞白血病;AML:急性髓系白血病;CML:慢性髓性白血病;ITP:原发免疫性血小板减少症;SAA:重型再生障碍性贫血;MDS:骨髓增生异常综合征;MMRDT:亲缘半相合移植;MUDT:HLA相合无关供者移植;MRDT:HLA相合亲缘供者移植。^a发生出血时血纤维蛋白原水平<1.5 g/L

“极好”。5例次皮肤、鼻黏膜、咽部及齿龈出血,疗效均为“极好”。

3. 出血严重程度与止血疗效:31例次出血评分为4分,占82.6%(31/38),在使用rFVIIa后,16例次出

血疗效为“好”和“极好”,15例次出血疗效为“中”和“差”,其中8例次疗效为“差”,总体有效率51.6%(16/31);3例次出血评分为3分,疗效为“极好”、“好”及“中”各1例,总体有效率66.7%(2/3);4例次

出血评分为2分,疗效评价均为“极好”,总体有效率100.0%。详见表2。

表2 重组人凝血因子VIIa (rFVIIa)治疗不同出血评分血液病出血的疗效

出血评分	例数	疗效评价				有效率(%)
		极好	好	中	差	
4	31	9	7	7	8	51.6
3	3	1	1	1	0	66.7
2	4	4	0	0	0	100.0

注:疗效评估“好”、“极好”为治疗有效

4. rFVIIa用药剂量及止血疗效:移植后患者合并的出血使用rFVIIa中位剂量为60.0(29.2~129.9) $\mu\text{g}/\text{kg}$,中位给药次数为2(1~12)次,使用剂量最高(129.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$)以及次数最多(12次)的出血(出血评分均为4分),疗效分别为“差”和“中”;1例评分为2分的出血,疗效为“极好”,使用rFVIIa仅为39.3 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 1$ 次。AHA/血友病伴抑制物患者的出血使用rFVIIa中位剂量为68.0(41.7~107.1) $\mu\text{g}/\text{kg}$,中位次数为1(1~5)次,总体治疗效果好,其中,使用剂量低至45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的出血也能取得好的疗效。急性白血病的患者所合并的出血使用rFVIIa的中位剂量为56.2(22.5~72.7) $\mu\text{g}/\text{kg}$,中位次数为1(1~3)次,总体治疗效果好,不过最低用药剂量的出血(22.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)疗效差。

讨 论

rFVIIa是一种止血药物,为维生素K依赖性糖蛋白,由406个氨基酸残基组成,在结构上与人血浆纯化活化VII因子相似,体内半衰期为2.5 h。在药理剂量下,在损伤部位形成TF:rFVIIa复合物,同时激活血小板和凝血因子X(FX),最终引起凝血酶的激活和纤维蛋白沉积,这一途径依赖组织因子(TF)发挥作用;另外,外源性rFVIIa以低亲和力结合在活化血小板表面,直接激活FX,产生凝血酶,这一途径不依赖TF、FVIII及FIX;在无凝血功能障碍的患者,rFVIIa也可以与局部暴露的TF结合而促进局部凝血,因而rFVIIa具有强大的止血功能。rFVIIa在1999年获美国FDA批准上市^[2],最初用于血友病伴抑制物患者,近期获准用于血小板无力症。rFVIIa在创伤出血、术后大出血、颅内出血等非适应证范围有广泛应用。受经济条件的制约,rFVIIa近几年才逐渐被国内的临床医生认识和使用。目前国内的

rFVIIa适应证为:合并凝血因子抑制物的先天性血友病患者、获得性血友病患者、先天性FVII缺乏症的患者和具有GP II b-III a和(或)HLA抗体和既往或现在血小板输注无效或效果不佳的血小板无力症患者。不过,rFVIIa已经逐渐被中国临床医师尝试使用于各种非血友病患者的出血^[3-5]。在本组病例中,rFVIIa主要用于获得性血友病、血友病伴抑制物、急性白血病以及血液病造血干细胞移植后严重出血的治疗。

获得性血友病是一种由抗凝血因子自身抗体引起的潜在致命性出血性疾病,最常见是产生抗FVIII抗体的AHA,本病患者严重自发出血风险大大高于血友病伴抑制物患者^[6]。快速止血可以降低该病的死亡率。近年多项研究证实rFVIIa在AHA患者出血中的良好止血作用^[7],并且作为旁路途径的止血治疗,rFVIIa作为一线用药已经被国外指南^[8-9]以及中国的专家共识^[10]所推荐。同时rFVIIa也是血友病伴抑制物出血的一线治疗选择。从本组病例可以看出,在应用rFVIIa治疗后,获得性血友病以及血友病伴抑制物患者疗效为“极好”和“好”的患者所占比例最高(9/10),总体疗效与国外文献报道一致。

初治APL患者往往合并致命性出血,主要原因为异常早幼粒细胞释放大量颗粒导致纤溶亢进,纤维蛋白原大量消耗,加上大多数患者合并血小板减少,致使患者发生严重出血^[11]。本组7例APL患者全部合并血小板减少,8例次出血患者纤维蛋白原低于1.5 g/L,出血评分均为4分。目前APL出血的主要治疗手段是输注血浆、冷沉淀、纤维蛋白原及血小板。近年rFVIIa也被用于治疗APL患者严重出血。本组病例使用rFVIIa后,4例疗效为“极好”,1例为“好”,占71.4%(5/7),总体治疗效果佳。然而另有研究认为,由于APL患者还可能合并血栓^[12],而rFVIIa的并发症之一即为血栓形成,因此rFVIIa是否会加重APL患者的凝血功能紊乱还有待长期观察。

非APL型白血病患者的出血通常由肿瘤细胞浸润或化疗导致骨髓衰竭引起血小板生成减少所致。本组有5例非APL白血病合并出血,3例疗效为“极好”,总体有效率为60.0%(3/5)。

本组造血干细胞移植患者的出血部位以消化道以及泌尿系为主,4分出血占84.6%(11/13),大多数(9/13)疗效评价为“中”及“差”,总体治疗效果不佳,与Eller等^[13]报道的结果一致。

本组病例中疗效最好的出血部位为关节、肌肉

出血、咽部及鼻腔,泌尿系出血疗效次之,9例次出血中有6例次疗效为“好”及“极好”,占66.7%;疗效较差的出血部位主要为颅内、消化道、肺以及阴道,其中4例死亡(颅内出血3例、咯血1例)。进一步分析发现,死亡病例均出血量大,且在患者深度昏迷时用药,已错过最佳治疗时机,因此治疗时机至关重要。12例次消化道出血中6例次为移植后患者。

移植后消化道出血与移植抗宿主病(GVHD)、血小板减少、炎症、抗生素使用等多种因素相关,是影响患者生存的重要因素。目前国内外均有使用rF VIIa治疗造血干细胞移植后出血的报道,疗效不一^[5,13-14]。本组患者治疗效果欠佳,3例治疗效果不佳的泌尿系出血病例中,2例为移植后患者,出血原因考虑与GVHD相关。由此可以看出,移植后出血患者在使用rF VIIa后总体效果不佳,原因可能与基础疾病未得到控制有关。1例合并大量牙结石、齿龈炎的齿龈出血患者疗效为“中”,经过口腔科医师处理之后齿龈出血停止。因此,在止血治疗的同时,应该积极治疗基础疾病^[5]。

从出血评分与治疗效果的角度来分析可以发现,使用rF VIIa的出血以4分居多。2分出血治疗效果均为“极好”,3分出血中有2例治疗效果为“好”和“极好”。因此评分越低的出血,rF VIIa的治疗效果越好。

从治疗剂量的角度来分析发现,移植后患者中,rF VIIa的使用剂量最高(129.9 μg/kg)以及次数最多(12次)的出血,出血评分均为4分,疗效分别为“差”和“中”;然而,1例评分为2分的出血,疗效为“极好”,使用rF VIIa剂量仅为39.3 μg/kg×1次。AHA/血友病伴抑制物以及急性白血病患者所合并的出血,在最低剂量分别为45.0 μg/kg和39.9 μg/kg时也能取得良好效果,用药次数为1次及多次的出血中,疗效均为“极好”,不过最低剂量(22.5 μg/kg)的出血疗效为“差”。由此看出,rF VIIa止血的疗效受疾病类型、出血部位以及严重程度等多个方面的影响,单纯用药剂量及次数并不一定能决定其最终治疗效果。

从本组病例可以看出,rF VIIa止血的疗效受疾病类型、出血部位以及严重程度、药物剂量、使用时机等多个方面的影响,能较好治疗AHA/血友病伴抑制物以及急性白血病的出血,治疗造血干细胞移植后出血的效果欠佳。在出血早期使用rF VIIa对于疗效至关重要。另外,在止血治疗的同时,应积极治疗基础疾病。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation [J]. *Blood Rev*, 2015, 29 Suppl 1:S4-8. DOI: 10.1016/S0268-960X(15)30002-3.
- [3] 唐雅琼, 韩悦, 仇惠英, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(2): 158-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.016.
- [4] 白鸥, 刘春水, 高素君, 等. 重组活化凝血因子VII治疗急性早幼粒细胞白血病并发脑出血九例 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(增刊): 137.
- [5] Tang Y, Wu Q, Wu X, et al. Use of recombinant factor VIIa in uncontrolled gastrointestinal bleeding after hematopoietic stem cell transplantation among patients with thrombocytopenia [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(6):1389-1393. DOI: 10.12669/pjms.316.8357.
- [6] Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors [J]. *Blood*, 2008, 112(2):250-255. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143586.
- [7] Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95 Suppl 81:36-44. DOI: 10.1111/ejh.12689.
- [8] W Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(6):758-773. DOI: 10.1111/bjh.12463.
- [9] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A [J]. *Haematologica*, 2009, 94(4):566-775. DOI: 10.3324/haematol.2008.001743.
- [10] 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. 获得性血友病A诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6): 575-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.026.
- [11] 李军民, 任雨虹. 急性早幼粒细胞白血病出血并发病的机制及治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(3): 190-193.
- [12] Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2012, 156(1):24-36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08922.x.
- [13] Eller P, Pechlaner C, Wiedermann C. Ineffective off-label use of recombinant activated factor VII in a case of bone-marrow transplantation-related gastrointestinal bleeding [J]. *Thromb J*, 2006, 4:1. DOI: 10.1186/1477-9560-4-1.
- [14] Yadav SP, Sachdeva A, Bhat S, et al. Successful control of massive gastrointestinal bleeding following umbilical cord blood transplantation (UCBT) by use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) and octreotide infusion [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 27(1):24-30. DOI: 10.3109/08880010903376988.

(收稿日期:2016-09-20)

(本文编辑:徐茂强)