

重组人凝血因子VIIa治疗16例血液病及异基因造血干细胞移植术后合并中至重度出血患者的疗效观察

杨帆 孔令君 扈江伟 刘娜 苏永峰 李欲航
陈建琳 俞志勇 乔卓青 王庆含 江岷

【摘要】 目的 观察重组人凝血因子VIIa(rFVIIa)对血液病及其异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)术后出血患者的止血疗效。方法 以2013年5月至2016年5月住院治疗的16例合并中至重度出血的血液病患者为观察对象,非移植组及移植组患者各8例,两组患者应用rFVIIa的用法、用量无明显差异。同时,以同期15例allo-HSCT后发生肠道急性移植物抗宿主病(aGVHD)肠出血患者为对照组(未应用rFVIIa),将其与allo-HSCT后肠道aGVHD肠出血应用rFVIIa患者进行生存比较,总结患者应用rFVIIa治疗的临床疗效。结果 ①非移植组与移植组患者中,rFVIIa止血显效率分别为75.0%(6/8)和37.5%(3/8),显效中位时间分别为38.5和63.0 h,中位总生存(OS)时间分别为201.0和29.0 d,OS率分别为50.0%(4/8)和25.0%(2/8),出血相关死亡率分别为50.0%(2/4)和83.3%(5/6)。②16例患者中显效者9例,无效者7例,显效组与无效组患者中,中位OS时间分别为268.0和24.0 d,OS率分别为66.7%(6/9)和0(0/7)。③同期肠道aGVHD合并肠出血患者,观察组(6例)与对照组(15例)患者的中位OS时间分别为25.5和20.0 d。结论 血液病患者尤其是allo-HSCT患者出血相关死亡率高,rFVIIa治疗有一定止血疗效;显效组患者OS率较无效组高;allo-HSCT后肠道出血患者采用rFVIIa治疗止血效果不佳的原因可能与移植后导致出血的并发症控制不佳有关。

【关键词】 血液病; 异基因造血干细胞移植; 出血; 因子VIIa; 重组

Clinical efficacy of recombinant activated factor VII a for 16 hematonosis with moderate or severe bleeding Yang Fan, Kong Lingjun, Hu Jiangwei, Liu Na, Su Yongfeng, Li Yuhang, Chen Jianlin, Yu Zhiyong, Qiao Zhuoqing, Wang Qinghan, Jiang Min. Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China
Corresponding author: jiang Min, Email: jiangmin9871@aliyun.com

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy of recombinant activated factor VII a (rF VII a) on hematonosis with moderate or severe bleeding signs. **Methods** Of total 16 cases with rF VII a treatment from May 2013 to May 2016, 8 cases received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) and the other were non-transplantation patients. In two groups, there was no significant difference on rF VII a usage and dosage. 15 patients with acute graft-versus-host disease (aGVHD) after allo-HSCT were control group (without rF VII a). **Results** ① The total response rate was 75.0% (6/8) in non-transplantation group and 37.5% (3/8) in transplantation group, respectively. Median interval for hemorrhage stop was 38.5 hours in non-transplantation group and 63.0 hours in transplantation group. The median overall survival (OS) was 201.0 and 29.0 days for non-transplantation group and transplantation group, respectively, and the OS rate was 50.0% (4/8) and 25.0% (2/8), respectively. The bleeding-related mortality rate was 50.0% (2/4) and 83.3% (5/6), respectively. ② Of the 16 cases, 9 showed response to rF VII a treatment and the other 7 cases' bleeding signs did not alleviate. The median OS was 268.0 in 9 cases with response and 24.0 days in 7 cases without response, respectively. ③ In patients with intestinal aGVHD complicated with intestinal hemorrhage, the median OS of observation group (n=6) and control

group ($n=15$) were 25.5 days and 20.0 days, respectively. **Conclusion** Patients with hematological diseases, especially patients after allo-HSCT, had high bleeding-related mortality, and rF VIIa therapy had a obvious hemostatic efficacy. The survival rate of patients with response was higher than that of cases without response. The causes of poor hemostasis efficacy of rF VIIa therapy were associated with unsatisfactory control of complications in patients with intestinal bleeding after allo-HSCT.

【Key words】 Hematologic Diseases; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Hemorrhage; Factor VIIa, recombinant

血液病患者常合并血小板数目减少及出凝血功能障碍,治疗过程中随时可能发生各类中至重度出血而危及生命。因而,应用快速有效的止血药物是挽救患者生命的关键。危重症出血时应用传统止血药物联合血小板及新鲜冰冻血浆输注等止血效果不佳时,往往无更有效止血措施;对于异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)术后合并中至重度出血患者,早期应用有效的止血药物更是降低病死率、提高移植后生存率的重要手段^[1]。在本文中我们对我院16例血液病及allo-HSCT术后合并中至重度出血患者应用重组人凝血因子VIIa(rF VIIa)治疗的疗效及不良反应进行了总结,旨在寻找行之有效的止血药物。

病例与方法

1. 病例:以2013年5月1日至2016年5月31日我院住院治疗的16例合并中至重度出血的血液病患者为观察对象(非移植组及移植组患者各8例),其中男7例,女9例,中位年龄39(11~61)岁。16例患者中,急性髓系白血病(AML)6例,骨髓增生异常综合征(MDS)5例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、再生障碍性贫血(AA)、原发性噬血细胞综合征(HPS)、原发性骨髓纤维化(PMF)各1例;肠道出血者9例(11例次),肺出血者3例,胆道、牙龈(2例次)、子宫、膀胱出血者各1例。以同期15例allo-HSCT后发生肠道急性移植物抗宿主病(aGVHD)肠出血患者为对照组(未应用rF VIIa),将其与观察组中allo-HSCT后肠道aGVHD

肠出血患者进行生存比较。

2. 出血治疗:16例患者均是在治疗原发病的基础上合并有明显的出血症状,所有患者均在先后间断应用常规的止血药物(止血敏、维生素K、二乙酰胺乙酰二胺注射液、凝血酶冻干粉、生长抑素)及输注新鲜血浆、冷沉淀及凝血酶原复合物、纤维蛋白原、缩宫素等仍有持续出血的情况下,给予rF VIIa每次30~90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,一次或多次。如多次应用,2次用药间隔最短为2 h。

3. 出血程度判定:参照“骨髓移植术后急性出血评价标准”^[2],将出血按严重程度分为轻、中、重度,具体评分标准详见表1。

4. 止血疗效评估:所有患者用药后每2 h进行疗效评估,出血完全停止24 h为显效,用药前后出血症状无改变为无效。同一部位再次出血,如间隔时间大于7 d,为第2次出血。如患者多次出血,均应用rF VIIa止血,则止血疗效按照出血例次计算;总生存(OS)率及出血相关死亡率均按照患者例数计算。

5. 安全性评价:在治疗前后24 h内,所有患者均进行出凝血功能、血常规、肝肾功能检测,并对检测结果进行对比。

结 果

1. 一般临床特征:观察组16例患者一般临床特征见表2。

2. 非移植组和移植组患者的OS率、出血相关死亡率及显效率观察:应用rF VIIa治疗后,非移植组

表1 骨髓移植术后急性出血评价标准

评分	临床表现
0分	无出血
1分	出血隐匿,亚铁血红蛋白阳性(消化道潜血、尿潜血、胆汁潜血阳性),少量瘀点,极少的阴道出血
2分	轻度出血,无需输血(瘀斑、鼻出血、渗血、阴道出血、皮肤出血、轻微咯血、呕血、黑便、尿血)
3分	红细胞压积下降,每天需输注 ≥ 1 单位红细胞,并预估输血量仍会增大
4分	危及生命的出血(大量出血导致血液动力学改变,或出现致命的器官出血,如颅内出血、心包出血、弥漫性肺泡出血)

注:轻度出血:评分 ≤ 2 分, ≤ 7 d;中度出血:评分2分但 > 7 d,或评分3分但 < 7 d;重度出血:评分3分但 ≥ 7 d,或评分4分

与移植组患者的止血显效率分别为75.0%(6/8)和37.5%(3/8),显效中位时间分别为38.5(15.7~67.2)h和63.0(26.0~401.0)h,中位OS时间分别为201(33.7~716.5)和29(23.2~96.7)d,OS率分别为50.0%(4/8)和25.0%(2/8),出血相关死亡率分别为50.0%(2/4)和83.3%(5/6)。

3. 应用rFVIIa治疗显效和无效组患者的生存及rFVIIa剂量观察:16例患者中出血19例次,显效12例次,无效7例次。显效组与无效组患者的OS率、中位OS时间、rFVIIa单次应用剂量及用法无明显差异(表3)。

4. 对照组与观察组移植后肠道aGVHD肠出血患者的生存观察:观察组(6例)与对照组(15例)移植后肠道aGVHD肠出血患者的中位OS时间分别

为25.5(4.0~100.0)和20.0(7.0~85.0)d。

5. rFVIIa应用前后出凝血功能及血小板计数变化:无论有效与否,应用前后PT及APTT无明显缩短,FIB无明显下降;移植组无效患者D-二聚体及纤维蛋白原降解产物(FDP)有明显升高趋势;非移植组中rFVIIa起效可能与血小板数量相关,移植组中似乎相关性不明显(表4)。

6. 不良反应:16例患者应用rFVIIa过程中及用药后未见肝、肾功能损伤,1例肝损伤患者肝功能异常未见加重,未发生药物相关不良反应及高凝、血栓事件。

讨 论

各类出血性疾患是血液病患者治疗中的重要

表2 16例合并中至重度出血的血液病患者一般临床特征

例号	年 龄	性 别	原发病	治疗方法	出血			应用rFVIIa			有效	显效时间(h)	转归	出血相关死亡	
					部位	时间(d)	原因	程度	时间 ^a (h)	单次用量(μg/kg)					次数
1	11	男	AA	支持	胆道		穿刺后	中度	2	65	1	是	7	存活	
2	40	女	AML	化疗	肠道	I	感染? 应激?	重度	48	58	1	是	56	存活	
3	52	男	MDS	化疗	齿龈	I	血小板输注无效	中度	7	30	1	是	192	存活	
4	30	女	AML	化疗	肺	C	DAH	重度	1	55	1	是	40	存活	
5	32	女	HPS	化疗	肠道	C	应激?	重度	7	90	1	是	10	死亡	否
6	43	女	ALL	化疗	肠道	I	原发病?	重度	18	77	1	是		死亡	否
7	51	女	PMF	支持	子宫		血小板输注无效	重度	16	70	1	否		死亡	是
8	49	女	MDS	化疗	肺	C	DAH	重度	18	89	1	否		死亡	是
9	61	女	AML	allo-HSCT	肺	+30	肺炎	中度	5	74	1	是	21	存活	
10	19	女	AML	allo-HSCT	膀胱	+32	HC	重度	312	78	1	是	89	存活	
11	57	男	MDS	allo-HSCT	肠道	+60、+66	aGVHD	重度	8	72	1	是	55	死亡	是
12	40	男	MDS	allo-HSCT	肠道	+40、+54	aGVHD	重度	5	80	1	是	16		
13	38	男	MDS	allo-HSCT	肠道	+30	aGVHD	重度	7	86	2	否		死亡	是
14	16	男	AML	allo-HSCT	肠道	+98	aGVHD	重度	1	55	1	否		死亡	是
15	23	男	NHL	allo-HSCT	肠道	+66	aGVHD	重度	10	40	1	否		死亡	是
16	29	女	AML	allo-HSCT	肠道	+38	aGVHD	重度	15	65	1	否		死亡	否

注:rFVIIa:重组人凝血因子VIIa;AA:再生障碍性贫血;AML:急性髓系白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;HPS:原发性噬血细胞综合征;ALL:急性淋巴细胞白血病;PMF:原发性骨髓纤维化;NHL:非霍奇金淋巴瘤;I:化疗间期;C:化疗期;DAH:弥漫性肺泡出血;+:示移植后;HC:出血性膀胱炎;aGVHD:急性移植物抗宿主病;例3、11、12均发生2次出血,例3共应用2次rFVIIa,例11共应用5次rFVIIa,均有效;例12患者共应用15次rFVIIa,两次用药间隔时间为2~72h,第1次出血时应用有效,第2次出血时应用无效;^a出血至应用rFVIIa的时间

表3 应用重组人凝血因子VIIa(rFVIIa)治疗显效和无效组患者的生存率及rFVIIa用法用量观察

组别	例 数	例 次	总生存 [例(%)]	总生存时间 [d, M(95% CI)]	rFVIIa单次剂量(μg/kg)		出血至应用rFVIIa的时间 [h, M(95% CI)]
					>60	<60	
显效组	9	12	6(66.7)	268.0(43.5~697.0)	6(66.7)	3(33.3)	7.0(3.5~33.0)
无效组	7	7	0	24.0(4.0~100.0)	5(71.4)	2(28.6)	8.0(5.0~15.0)

表4 rF VIIa治疗显效和无效组患者rF VIIa应用前后出凝血功能变化观察[M(范围)]

组别	例次	PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
非移植组							
显效组	7	12.9(10.6~14.0)	13.7(12.4~18.6)	30.7(26.5~35.2)	31.3(28.0~32.3)	4.0(3.0~5.4)	3.1(1.0~5.0)
无效组	2	11.3(9.8~13.6)	11.9(11.8~12.1)	31.0(30.0~33.0)	29.1(28.0~30.8)	3.4(3.4~4.1)	3.1(3.1~3.2)
移植组							
显效组	5	13.2(10.8~19.3)	12.4(11.1~19.4)	43.8(26.8~60.5)	35.9(27.9~55.0)	0.9(0.7~3.3)	1.9(0.7~3.5)
无效组	5	14.9(11.7~16.9)	11.3(9.9~12.6)	34.2(33.0~45.1)	35.9(33.2~38.6)	3.0(2.1~3.2)	1.6(0.7~2.6)
合并统计							
显效组	12	13.4(10.6~19.3)	14.2(11.1~19.4)	37.3(26.5~60.5)	34.1(27.9~55.0)	3.0(0.7~5.4)	2.2(0.7~5.1)
无效组	7	13.1(9.8~16.9)	11.7(9.9~12.6)	33.8(30.0~45.1)	32.9(28.0~38.6)	3.2(2.0~4.1)	2.7(0.7~3.2)
正常参考值		8.8~12.8		24.9~36.8		2.0~4.0	
组别	例次	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)		FDP(mg/L)		PLT($\times 10^9/\text{L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
非移植组							
显效组	7	374(214~2 649)	985(515~1 824)	14.9(5.2~30.6)	12.5(5.7~17.7)	44(2~108)	53(5~129)
无效组	2	4 315(654~4 721)	1 934(278~3 590)	—	—	2(1~11)	12(1~59)
移植组							
显效组	5	283(258~667)	338(148~447)	5.0(2.8~16.5)	4.6(4.3~5.1)	43(3~75)	67(9~198)
无效组	5	640(111~1 180)	3 070(2 020~4 120)	4.9(4.6~13.9)	22.3(21.3~23.2)	125(7~221)	86(15~231)
合并统计							
显效组	12	734(214~2 649)	698(148~1 824)	10.0(2.8~30.6)	9.7(4.3~17.7)	41(2~108)	62(5~198)
无效组	7	1 937(111~4 721)	2 502(278~4 120)	4.9(4.6~13.9)	22.3(21.3~23.2)	11(1~221)	69(1~231)
正常参考值		≤ 255		< 5.0		100~300	

注:rF VIIa:重组人凝血因子VIIa;FIB:纤维蛋白原定量;FDP:纤维蛋白原降解产物;—:超出范围,未检测结果

并发症,影响治疗效果,增加死亡风险;而allo-HSCT术后各种并发症合并出血更极大影响着患者预后,明显降低OS率^[1]。

rF VIIa是一种维生素K依赖性糖蛋白,它由406个氨基酸残基组成,结构上与人血浆纯化活化VII因子相似,生物学功能完全一致。rF VIIa有两种不同的作用机制:组织因子非依赖性和依赖性^[3-4]。以往的研究结果显示,rF VIIa可迅速激活凝血系统,达到快速止血的目的^[5-7]。

国内也有研究者报道,应用rF VIIa治疗危重出血患者,可以迅速控制出血,减少患者病死率,对凝血异常、血小板减少、病理产科等多种原因引起的危重出血均有效^[8]。在血液病合并出血患者的治疗中,苏州大学附属第一医院血液科做了有益的尝试,结果显示rF VIIa治疗急性早幼粒细胞白血病合并重度出血患者有较好的疗效^[9]。

在本研究中我们总结了采用rF VIIa治疗16例血液病合并中至重度出血患者资料,结果显示针对非

移植组患者止血效果好于移植组,非移植组患者显效率高于移植组,非移植组患者中位OS时间较移植组长。同时还发现应用rF VIIa显效组患者的OS率较无效组患者高。

造血干细胞移植(HSCT)后患者血管内皮细胞损伤以及血小板减少是导致GVHD出血的重要原因,止血治疗失败概率极高^[10-16]。来自巴基斯坦的研究者报道了采用单剂量rF VIIa(60 $\mu\text{g/kg}$)治疗16例HSCT后胃肠道出血患者的临床资料,其中12例为肠道GVHD,结果显示3例(25.0%)出血停止,5例(41.6%)出血未停止,但输血需求量减少;9例(75.0%)死亡^[13]。本组资料中共11例次肠道出血,其中非移植组3例次,应用rF VIIa止血显效率100.0%(3/3),而移植组8例次的病因均为急性肠道GVHD(IV度),rF VIIa止血显效率37.5%(3/8)。同时,我们以15例同期移植后肠道aGVHD肠出血患者(未应用rF VIIa)为对照,与观察组移植后肠道aGVHD肠出血患者进行生存对比,结果显示两组

患者OS时间未见明显差异;分析移植组肠道出血rF VIIa止血效果不佳的原因可能为原发病(aGVHD)控制不佳,如例12第1次出现血便时应用rF VIIa止血有效,但由于aGVHD无法控制,再次出现血便时多次应用rF VIIa仍无效,更进一步证实以上的推测。

在一项应用rF VIIa治疗HSCT后出血患者的随机试验中,研究者将rF VIIa剂量分为单剂量40、80或160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组,结果显示三组患者的输血量无明显差异^[17]。我们在本研究中将rF VIIa剂量分为单剂量 <60 及 >60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组,结果显示rF VIIa应用剂量与显效与否关系不大。由于样本量小,未能得出结论,有待大样本研究结果进一步证实。

应用rF VIIa时患者的血小板计数是否与止血疗效相关?一些研究者认为,结合rF VIIa的作用机制,在血小板低或血小板输注无效的患者中rF VIIa也可以发挥疗效^[3,5-6]。在成人原发免疫性血小板减少症(ITP)诊断与治疗中国专家共识中,对于重症ITP患者病情危急而常规止血措施无法止血时,可应用rF VIIa治疗^[18]。本组数据显示,非移植组中,显效患者的血小板计数明显高于无效患者,而移植组中未观察到此现象。分析原因,注射rF VIIa可使组织因子与rF VIIa饱和,通过外源性凝血途径产生凝血酶,加速血小板活化,为rF VIIa提供磷脂膜表面进一步促进凝血,故血小板计数高的患者应用rF VIIa疗效更佳;而移植组止血效果不佳主要由于原发病控制不佳,所以与血小板关系不密切。但由于病例较少,需进一步积累病例以证实此推论。

弥漫性肺泡出血可导致呼吸衰竭,早期病死率极高。本文中3例肺出血患者应用rF VIIa治疗后2例有效,与文献^[18]报道的结果类似。有文献报道,弥漫性肺泡出血患者借助喷射式雾化器经气管内导管吸入或在支气管镜下局部给予rF VIIa获得良好效果,可迅速止血,改善氧合状态,并建议在肺泡出血和冲击性肺损伤中把rF VIIa肺内给药作为首选治疗^[19-23]。本研究病例数少,此结论仍需大样本研究数据印证支持。

有研究者证实,rF VIIa用于严重产后出血疗效好,可避免子宫切除,已成为致命性产后出血的初始治疗方案^[24-25]。在我们的研究中,例7为PMF合并子宫出血,应用rF VIIa治疗止血效果不佳,考虑可能与基础疾病、血小板输注无效等因素有关。

本文中例10为allo-HSCT后合并出血性膀胱炎,应用rF VIIa治疗有效,今后临床可做尝试;有研究者将rF VIIa治疗出血性膀胱炎作为本病干预措施

的B级推荐^[26]。

对比非移植和移植组患者应用rF VIIa前后的凝血功能,未发现明显差异;移植组rF VIIa无效患者可见应用后D-二聚体及FDP明显升高,考虑与aGVHD晚期出血合并DIC相关,可能与应用药物关系不大。rF VIIa的良好安全性特征归因于其为重组制品及其仅在血管损伤部位的局部作用机制。其直接激活血管损伤局部的活化血小板表面的FX,从而避免了激活全身凝血反应,降低了血栓事件的风险。尽管如此,应用rF VIIa后仍应密切监测所有患者的血栓事件体征和症状,尤其对于老年患者和有并发症和(或)有血栓形成危险因素的任何其他患者^[27]。

综上,血液病合并中至重度出血危害极大。我们的研究结果显示rF VIIa止血显效组患者OS率与无效组有明显差异,前者高于后者;rF VIIa治疗在非移植组患者中的有效率高于移植组,考虑移植组止血效果不佳的原因可能与移植后导致出血的并发症的病因(aGVHD)控制不佳有关。虽然我们的资料未提示rF VIIa用量及出血至应用rF VIIa的时间与止血疗效相关,但由于本研究病例数少,可能尝试提早应用rF VIIa或增加剂量能够提高疗效,需要大样本资料加以证实。应用过程中及应用后未观察到明显不良反应。rF VIIa起效快,应用安全,疗效可靠,对于危重出血在常规处理无效时,早期应用rF VIIa有望提高出血患者的生存率。由于本组例数少,有关rF VIIa治疗血液病出血患者的有效性及安全性评价,仍有待多中心大样本试验进一步证实。

参考文献

- [1] Labrador J, Lopez-Anglada L, Perez-Lopez E, et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 437-443. DOI: 10.3324/haematol.2012.069559.
- [2] Nevo S, Swan V, Enger C, et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT) - incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients [J]. *Blood*, 1998, 91(4): 1469-1477.
- [3] Ahonen J, Jokela R, Korttila K. An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major postpartum haemorrhage[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(7): 929-936.
- [4] Pooh MC, Demers C, Jobin F, et al. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia[J]. *Blood*, 1999, 94(11): 3951-3953.
- [5] 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.
- [6] Chuansumrit A, Wangruangsati S, Lektrakul Y, et al. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005, 16(8): 549-555.
- [7] Biss TT, Hanley JP. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven) in intractable haemorrhage: use of a clinical scoring system to predict outcome[J]. *Vox Sang*, 2006, 90(1): 45-52.
- [8] 刘子玲, 杨雷, 刘蒙蒙, 等. 重组活性Ⅶ因子治疗18例危重出血患者临床疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(5): 409-411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.05.014.
- [9] 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.
- [10] Bacigalupo A. Haemopoietic stem cell transplants: the impact of haemorrhagic complications[J]. *Blood Rev*, 2003, 17: S6-S10.
- [11] Pihusch M. Bleeding complications after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Semin Hematol*, 2004, 41(1Suppl 1): 93-100.
- [12] Schwartz JM, Wolford JL, Thornquist MD, et al. Severe gastrointestinal bleeding after hematopoietic cell transplantation, 1987-1997: incidence, causes, and outcome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(2): 385-393. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03549.x.
- [13] Nadir Y, Brenner B. Hemorrhagic and thrombotic complications in bone marrow transplant recipients[J]. *Thromb Res*, 2007, 120 Suppl 2: S92-98. DOI: 10.1016/S0049-3848(07)70136-6.
- [14] Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade[J]. *Br J Haematol*, 1997, 97(4): 855-864.
- [15] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825-828.
- [16] 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.
- [17] Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, et al. Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(9): 1935-1944. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01523.x.
- [18] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001.
- [19] Almomen A, Aleem A, Alshaik M, et al. Intrapulmonary rFVIIa for life threatening pulmonary hemorrhage in a case of relapsing acute lymphoblastic leukemia and platelet refractoriness[J]. *Platelets*, 2014, 25(6): 452-454. DOI: 10.3109/09537104.2013.835797.
- [20] Heslet L, Nielsen JD, Nepper-Christensen S. Local pulmonary administration of factor VIIa (rFVIIa) in diffuse alveolar hemorrhage(DAH) - a review of a new treatment paradigm[J]. *Biologics*, 2012, 6: 37-46. DOI: 10.2147/BTT.S25507.
- [21] Alalab IB. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus patient with local pulmonary administration of factor VIIa (rFVIIa): a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(14): e72. DOI: 10.1097/MD.0000000000000072.
- [22] Park JA, Kim BJ. Intrapulmonary recombinant factor VIIa for diffuse alveolar hemorrhage in children[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(1): e216-220. DOI: 10.1542/peds.2014-1782.
- [23] Pathak V, Kuhn J, Gabriel D, et al. Use of Activated Factor VII in Patients with Diffuse Alveolar Hemorrhage: A 10 Years Institutional Experience[J]. *Lung*, 2015, 193(3): 375-379. DOI: 10.1007/s00408-015-9720-z.
- [24] Magon N, Babu KM, Kapur K, et al. Recombinant activated factor VII in post partum haemorrhage[J]. *Niger Med J*, 2013, 54(5): 289-294. DOI: 10.4103/0300-1652.122328.
- [25] Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, et al. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(8): 1161-1168. DOI: 10.1111/jog.12712.
- [26] Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, et al. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following hematopoietic stem cell transplantation-- a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *Br J Haematol*[J]. 2008, 142(5): 717-731. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07254.x.
- [27] Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, et al. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications[J]. *Blood Rev*, 2015, 29 Suppl 1: S34-41. DOI: 10.1016/S0268-960X(15)30006-0.

(收稿日期:2016-07-05)

(本文编辑:刘志红)