



## 获得性血友病 A 诊断与治疗中国专家共识

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

**Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A** Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association/Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China  
Corresponding author: Yang Renchi, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China.  
Email: rcyang65@163.com

### 一、定义

获得性血友病 A (acquired hemophilia A, AHA) 是以循环血中出现抗凝血因子 VIII (FVIII) 的自身抗体为特征的一种自身免疫性疾病。其特点为既往无出血史和无阳性家族史的患者出现自发性出血或者在手术、外伤或侵入性检查时发生异常出血。

### 二、病因与流行病学

AHA 年发病率约 1.5/10 万, 致命性出血发生率高达 9%~31%。多发生于恶性肿瘤、自身免疫性疾病患者及围产期女性, 约半数患者无明显诱因。

### 三、临床表现

主要表现为皮肤或黏膜出血。患者出血症状具有异质性, 可以无出血倾向或仅有轻微出血, 也可发生消化道出血、腹膜后出血和颅内出血等致命性出血。男女均可发病。多数患者于成年期发病。很少发生关节畸形。

### 四、实验室检查与诊断

既往无出血史的患者 (尤其是老年人或者分娩后妇女) 出现自发性出血或者在手术、外伤或其他侵入性检查时发生异常出血, 或者不能解释的单纯活化的部分凝血活酶时间 (APTT) 延长应考虑 AHA 的诊断。本病的确诊依赖于实验室检查。

1. 抑制物筛选: 采用 APTT 纠正试验, 即正常血浆和患者血浆按 1:1 混合后, 分别于即刻和 37℃ 孵育 2 h 后测定 APTT, 与正常人和患者本身的 APTT 检测结果进行比较, 若不能纠正应考虑可能存在抑制物。

2. 凝血因子活性检测: APTT 延长或者具有 AHA 典型特征的患者应该检测 FVIII、FIX、FXI、FXII 活性。出现单一 FVIII 活

性 (FVIII:C) 降低提示可能为 AHA。少数患者上述所有内源性凝血因子活性均降低, 这可能是抑制物消耗底物血浆中 FVIII 所致。将患者血浆进行一系列稀释后再检测相应凝血因子活性水平, FVIII:C 变化不大, 其他凝血因子活性则逐渐升高。

3. 抑制物滴度的定量: 将不同稀释度的患者血浆与正常血浆等量混合, 37℃ 孵育 2 h, 测定残余 FVIII:C。能使正常血浆 FVIII:C 减少 50% 时, 则定义为 FVIII 抑制物的含量为 1 个 Bethesda 单位 (BU), 此时患者血浆稀释度的倒数即为抑制物滴度, 以 “BU/ml 血浆” 表示。2001 年国际血栓与止血学会规定: 抑制物滴度 >5 BU 为高滴度抑制物, ≤5 BU 为低滴度抑制物。

Bethesda 法主要用于同种抗体的检测, 这类抗体呈线性 (I 型) 动力学特征。而 AHA 患者显示复杂的、非线性 (II 型) 动力学特征。因此, Bethesda 法并不能准确反映自身抗体的真实效价。目前, 国际上多采用基于 Bethesda 法改良的 Nijmegen 法。

### 五、鉴别诊断要点

1. 血友病 A 伴抑制物: 患者多有自幼反复发作的自发性出血史, 以肌肉和关节出血、关节畸形为特点; 多有家族出血史; 符合 X 连锁隐性遗传规律。血友病 A 患者产生的同种抗体可完全灭活 FVIII, 无残余 FVIII:C。临床上表现为输注相同剂量、既往有效的 FVIII 制剂后, 止血效果不佳。

2. 狼疮抗凝物: 由于对磷脂的抑制作用, 狼疮抗凝物可能导致体外试验中凝血因子减少的假象。狼疮抗凝物为非时间依赖性, 延长的 APTT 不能被正常血浆纠正, 而补充外源磷脂能缩短或纠正, 可进一步通过各种依赖磷脂的试验及稀释的蛇毒试验 (dRVVT) 予以证实。抗 FVIII 的自身抗体和狼疮抗凝物可能并存于同一患者。对于复杂病例, 可用 ELISA 试验鉴别 FVIII 抑制物和狼疮抗凝物。选用对狼疮抗凝物不敏感的 APTT 试剂, 有助于排除其对于凝血的影响。临床上, 有狼疮抗凝物的患者多以血栓事件为主要表现, 很少发生出血。

### 六、治疗原则与方案

由于 AHA 病情凶险, 一旦确诊后应立即给予恰当的治疗。所有患者应立即采取免疫抑制治疗以清除 FVIII 抑制物, 达到彻底治愈目的。治疗包括止血治疗和清除抑制物治疗两部分。抑制物水平并不能预测出血的危险性, 所以不能用来判定是否应采取免疫抑制治疗, 但可预测患者对免疫抑制治疗的反应。对于伴发其他疾病的老年 AHA 患者, 在积极治疗原发病的基础上, 应在权衡快速清除抑制物以降低出血风险和免疫抑制治疗所带来的不良反应后制订治疗方案。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.026

基金项目: 卫生公益性行业科研专项 (201202017)

通信作者: 杨仁池, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院, 300020 天津, Email: rcyang65@163.com



### (一) 止血治疗

1. 一般止血治疗措施:一旦确诊,应该立即采取措施防止发生大出血。考虑止血治疗潜在的不良反应,尤其是伴发合并症的老年患者,应仔细权衡治疗的风险,采取个体化治疗措施。对于皮肤瘀斑患者,可采取密切观察而不需要特殊的治疗。对于腹膜后和咽后间隙出血、伴或不伴筋膜室综合症的肌肉出血、颅内出血、胃十二指肠出血、肺出血和术后出血以及严重的血尿和多部位出血应予以积极止血治疗。

2. FⅧ抑制物的旁路治疗: AHA 一线止血药物包括人重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)和活化人凝血酶原复合物(aPCC)。rFⅦa 推荐剂量为 90 μg/kg 每 2~3 h 静脉注射 1 次,直至出血控制;aPCC 推荐剂量为 50~100 IU/kg 每 8~12 h 静脉注射 1 次(最大剂量 200 IU·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。我国目前尚无 aPCC 产品供应,但国产凝血酶原复合物也有止血效果,可能在其生产过程中部分凝血因子被激活。尚无任何实验室检查指标能够判定治疗效果,因此疗效判定必须基于对临床出血症状的评估。rFⅦa 和 aPCC 诱发血栓形成的证据尚有限,但在有冠心病史或有血栓并发症危险因素和老年患者应谨慎应用。

3. FⅧ浓缩制剂:当抑制物滴度≤5 BU,出血表现或者潜在出血较轻微并且无旁路治疗制剂时,建议用血源性或者重组的 FⅧ制剂。尚无前瞻性、随机、对照的临床研究证实 FⅧ制剂在 AHA 中的有效性。

4. 1-ε-氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP):DDAVP 适用于轻微出血事件和抑制物滴度≤5 BU 的患者,推荐剂量为 0.3 μg/kg。应该注意此药的不良反应,尤其是老年 AHA 患者。重复注射 DDAVP 有可能发生水肿、持续的低钠血症和抽搐等。妊娠期患者及 2 岁以下儿童禁用。

5. 其他:在发生难治性出血或需要外科干预等特殊情况下,可以使用血浆置换或者免疫吸附法快速去除血浆中的抑制物以达到有效止血。某些部位(如鼻腔、口腔、皮肤和外科手术部位)的出血可以应用凝血酶或者纤维胶进行辅助止血。

### (二) 抑制物清除

一线方案包括糖皮质激素单用(泼尼松 1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)或者联合环磷酰胺(1.5~2.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。若治疗 4~6 周后无反应,应该考虑换用利妥昔单抗单用或者联合糖皮质激素的替代治疗方案。上述治疗无效者可使用硫唑嘌呤、长春新碱、麦考酚酯和环孢素等。

在治疗成功或者改用二线治疗以后,应尽快减停糖皮质激素。环磷酰胺应根据血常规进行剂量调整并且疗程不超过 6 周,以避免增加不良反应。环磷酰胺等烷化剂禁用于伴不明原因发热、脓毒血症或严重感染以及哺乳期女性患者。

### 七、疗效判断

治疗有效性的评价应该基于出血是否控制(如血肿大小、血红蛋白/红细胞压积的稳定和血肿引起的疼痛程度)来判定。监测应该包括物理检查、血常规、APTT、FⅧ:C 和 FⅧ抑制物滴度。在治疗的前 6 周,门诊患者应每周复查 1 次,住院患者每周复查 2 次。

抑制物彻底清除为不能检测到抑制物和 FⅧ:C 正常。持续缓解为免疫抑制治疗之后不能检测到抑制物(<0.6 BU)和 FⅧ:C>50%。完全缓解后 6 个月内每月复查 1 次 APTT 和 FⅧ:C,第 6~12 个月每 2~3 个月复查 1 次,第 2 年每 6 个月复查 1 次,条件允许可适度延长。

(收稿日期:2014-04-08)

(本文编辑:徐茂强)

## 第四届全国血液肿瘤学术大会暨第七届全国淋巴瘤诊治进展研讨会通知

由中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)和中国临床肿瘤学会全国淋巴瘤研究联盟共同主办的“第四届全国血液肿瘤学术大会暨第七届全国淋巴瘤诊治进展研讨会”定于 2014 年 10 月 23 日至 25 日在湖北省武汉市召开。会议由湖北省抗癌协会和华中科技大学附属同济医院承办。

会议将邀请国内外血液肿瘤诊治和研究领域的著名专家就血液肿瘤的诊治与转化医学研究的前沿问题作专题讲座,同时将通过国内几个主要诊治中心的典型或疑难病例的解析,解读血液肿瘤的精确诊断和规范化基础上的个体化治疗策略在临床实践中的应用,推广最新的临床实用经验。

热忱欢迎广大血液科、肿瘤科和病理科医师、学生踊跃参会。本次会议已列入国家级继续教育项目,注册参会代表将获得国家级 I 类学分 10 分。

会务组将统一安排食宿。

会议注册费:1 000 元/人;学生 800 元/人。

联系人及联系方式:李杨:027-83662680, Email:378967628@qq.com;刘志红:022-23909350, Email:xzliu63@163.com

中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)