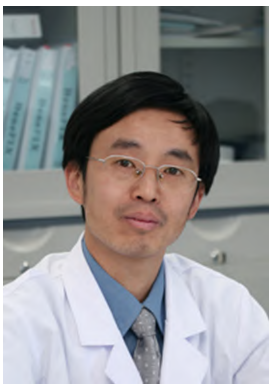
凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版)解读

Comments on Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of coagulation factor Ⅷ/Ⅸ inhibitors (version 2018)

杨仁池[1]

[关键词] 凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物;诊断;治疗
Key words coagulation factor Ⅷ/Ⅸ inhibitors;diagnosis;treatment
doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.002
[中图分类号] R554　[文献标志码] C



专家简介:杨仁池,主任医师,博士研究生导师。现任中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)血栓与止血诊疗中心主任;中国研究型医院学会罕见病分会常务理事、中华医学会血液学分会第十届委员会委员、中华医学会血液学分会止血与血栓学组副组长、中国病理生理学会实验血液学专业委员会血管生物学组副组长、中国医师协会整合医学分会整合血液病学专业委员会中国罕见血液病工作组组长;国家血友病病例信息管理中心负责人,世界血友病联盟国家成员组织(中国)负责人;卫生部有突出贡献中青年专家,享受国务院政府特殊津贴;Haemophila 中文版主编、Haemophila、临床血液学杂志、中华血液学杂志等的编委。发表第一作者或通讯作者 SCI 论文 98 篇。先后获得国家科学技术进步奖二等奖、天津市科学技术进步奖一等奖、教育部科学技术进步奖二等奖等。

凝血因子Ⅷ/Ⅸ(FⅧ/FⅨ)抑制物分为同种抗体和自身抗体两类。前者是血友病患者接受外源性凝血因子产品后产生,后者是非血友病患者产生的针对 FⅧ/FⅨ的自身抗体(也称为获得性血友病)。无论是同种抗体还是自身抗体,如果不及时发现并进行相应的处理,就会使患者处于出血的风险之中,严重者甚至危及患者的生命。为进一步提高我们对 FⅧ/FⅨ抑制物的认识,做到发现及时、处理正确,中华医学会血液学分会血栓与止血学组和中国血友病协作组制订了 FⅧ/FⅨ抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版)[1]。本文对该指南进行解读,以便国内同道能够更好地了解,从而指导临床实践。

1 基本概念

指南对于 FⅧ/FⅨ抑制物的几个基本概念包括抑制物滴度、暴露日等进行了解释[1]:①抑制物滴度是不同稀释度的患者血浆与正常血浆等量混合,孵育 2 h,测定残余 FⅧ/FⅨ活性。能使正常血浆 FⅧ/FⅨ活性减少 50%时,FⅧ/FⅨ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以 5 BU/ml 为界:若抑制物滴度>5 BU/ml,则为高滴度抑制物;若抑制物滴度≤5 BU/ml,则为低滴度抑制物。②暴露日是指患者实际接受凝血因子替代治疗的天数之和,不包括其间的间隔天数。

2 FⅧ/FⅨ抑制物实验室诊断

该指南在血友病诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)和获得性血友病 A 诊断与治疗中国专家共识的基础上,基于指导基层医院的临床实践的考虑,对于抑制物筛选即 APTT 纠正试验进行了详细阐述并且附图说明:用正常混合血浆(至少 20 人份健康人血浆)和患者血浆按 1∶1 混合,即刻测定混合后的 APTT,并与正常混合血浆和患者血浆的 APTT 进行比较,若不能纠正应考虑可能存在抑制物。由于 FⅧ抑制物有时间依赖性,因此若患者延长的 APTT 即刻可被正常混合血浆纠正,则需要进一步进行 37℃孵育 2 h 后的纠正试验。而若将正常混合血浆与患者血浆以 1∶4 混合进行上述试验,则可能帮助发现微量抑制物。

对于如何判断 APTT 是否纠正是出凝血实验室技术人员以及临床医生感到困惑的问题,本指南规定如下:纠正是指患者血浆与正常混合血浆 1∶1 混合后即刻或 37℃孵育 2 h 后测定的 APTT 值

[1] 中国医学科学院血液病医院(血液学研究所),实验血液学国家重点实验室(天津,300020)
通信作者:杨仁池,E-mail:rcyang65@163.com

medlive.cn
http://guide.medlive.cn/

超过正常混合血浆 5 s 以内(或延长＜15%)或在实验室正常参考范围内;不纠正是指患者血浆与正常混合血浆 1∶1 混合后即刻或 37℃孵育 2 h 后测定的 APTT 值超过正常混合血浆 5 s 以上(或延长＞15%)或高于实验室正常参考范围[1]。当然,由于试验的复杂性,在判定纠正与否方面没有统一的共识,因此本指南特别指出每个实验室需根据自身的经验建立相应的指南和纠正的标准与相应的解释。

基于临床实际情况和技术要求,即使发达国家也不是每个实验室都能够进行抑制物滴度测定。如果经过上述筛选试验判断为抑制物阳性,就必须将标本送至具备条件的上级医院或者第三方实验室进行检测,此外,还要除外抗磷脂抗体。抗磷脂抗体也可引起 APTT 延长,且纠正试验不能纠正。虽然大部分凝血因子抑制物(尤其 FⅧ)表现为时间依赖性,但也有少部分(约 10%～15%)狼疮抗凝物可出现时间依赖性。因此,时间依赖性的抑制特性并不能区分凝血因子抑制物和狼疮抗凝物。狼疮抗凝物还会干扰凝血因子抑制物的定量检测。因此,凝血因子抑制物需要与抗磷脂抗体鉴别。稀释蝰蛇毒试验可用来确诊狼疮抗凝物,本指南特别强调若抗磷脂抗体为阳性需要 12 周后复查,明确是否为持续性[1]。

3　FⅧ/FⅨ抑制物(同种抗体)的危险因素

抑制物发生的危险因素包括遗传因素和非遗传因素。遗传因素主要有基因突变、种族和家族史等;非遗传因素包括外伤史、暴露日、输注剂量、凝血因子产品种类及治疗策略等。本指南特别指出遗传因素是抑制物产生的基础和前提,非遗传因素是抑制物产生的触发因素,二者共同参与了抑制物的发生,也决定了抑制物的严重程度和持续时间。

现有资料表明与重型血友病患者产生抑制物密切相关的主要突变类型包括大片段缺失、无义突变、22 号内含子倒位,其次为小片段缺失和插入、错义突变等。大片段缺失、无义突变、22 号内含子倒位导致 FⅧ蛋白产生缺失,不容易诱导免疫耐受,输注 FⅧ后易产生抑制物。而小片段缺失和插入、错义突变等能够产生部分 FⅧ蛋白,所以能够诱导免疫耐受,使得抑制物发生率较低。血友病 B 有大片段基因缺失或者无效突变的患者抑制物发生率高。为了给患者提供个体化治疗,本指南建议新诊断的血友病患者都必须进行基因突变检测,以便指导临床治疗[1]。

现有资料表明,对于重型血友病患者而言,50%患者 FⅧ/FⅨ抑制物发生在开始接受治疗后的前 20 个暴露日,95%发生在前 50 个暴露日。因此,指南建议对于儿童患者,在首次接受凝血因子产品后的前 20 个暴露日每 5 个暴露日检测 1 次,在 21～50 个暴露日内每 10 个暴露日检测 1 次,此后每年至少检测 2 次,直至 150 个暴露日[1]。

现有数据表明,含有 VWF 的血源性 FⅧ具有较轻的免疫源性,特别是未曾接受替代治疗的患者(PUP),有利于免疫耐受的建立。迄今为止,共有 5 项大样本临床研究对比了 PUPs 使用血源性 FⅧ制剂和重组 FⅧ制剂抑制物的发生率,发现使用血源性 FⅧ制剂抑制物发生率较低。目前唯一的一项全球多中心随机对照临床试验(SIPPET)结果表明,使用 rFⅧ制剂的 PUPs 患者抑制物发生率是使用血源性含 VWF 的 FⅧ制剂患者的 1.87 倍[2]。上述临床研究结果发表后引起了各国学者、相关企业以及药品监管部门包括美国 FDA 和欧洲 EMA 的广泛关注,同一组数据各方得出的结论并不一致。

最近,SIPPET 研究的发起者为了回答各方质疑,对该研究的 235 例入组患者进一步根据基因突变进行发生抑制物的危险度分层,197 例无效突变(包括大片段缺失、无义突变、22 号内含子倒位、移码突变、1 号内含子倒位)为高危组,38 例非无效突变(包括错义突变、剪切点突变等)为低危组。高危组 65 例(38%)发生抑制物,低危组 7 例(24%)发生抑制物。高危组接受血源性 FⅧ制剂患者的抑制物发生率为 31%,接受重组 FⅧ制剂患者的抑制物发生率为 47%;低危组接受血源性 FⅧ制剂患者没有抑制物发生,接受重组 FⅧ制剂患者的抑制物发生率为 43%。结果表明:低危组 PUP 患者接受血源性 FⅧ制剂和重组 FⅧ制剂的抑制物发生率有显著性差异,而高危组 PUP 患者无论是接受血源性 FⅧ制剂还是重组 FⅧ制剂,其抑制物发生率则没有差别[3]。

上述研究结果进一步证实了血友病患者基因突变本身是抑制物发生的决定性因素,这也是我们在指南中建议所有患者都要进行基因检测的依据所在。

4　血友病 A 合并 FⅧ抑制物的处理

对于 FⅧ抑制物患者的治疗原则主要有两个方面:控制出血和清除抑制物。

4.1　出血的治疗

指南推荐对于低滴度抑制物患者(＜5 BU/ml,约占 25%),无明显出血时可以继续观察,部分患者的抑制物可于 6 个月内自行消失。对于无重要脏器出血、出血量不大的患者,加大剂量的 FⅧ替代治疗仍有效。虽然大剂量 FⅧ可产生免疫记忆以至抗体滴度升高,导致高反应型抑制物产生,但大剂量 FⅧ的输注仍是治疗急性出血(特别是出血量较大时)的最有效方法[1]。

对于抑制物滴度＞5 BU/ml(约占 75%)的患者或诱导免疫耐受治疗(ITI)失败或 ITI 治疗中的

medlive.cn　http://guide.medlive.cn/

出血患者，需立即采用"旁路途径"的方式止血。可供选择的"旁路途径"药物包括基因重组活化凝血因子Ⅶ（rFⅦa）及活化凝血酶原复合物（aPCC）。建议采用 rFⅦa 90 μg/kg，q2～4 h，静脉注射；也可以 270 μg/kg，单次给药。国外学者临床上也采用 aPCC 50～70 IU/kg，每 12～24 h，止血效果大致相同。由于国内没有 aPCC，在临床上多使用国产 PCC，为了避免发生血栓，本指南建议国产 PCC 的剂量为 50～100 IU/(kg·d)。至于 rFⅦa 和 PCC 的序贯应用，由于临床资料有限，本指南没有做出具体规定，但是提醒注意发生血栓。

4.2 抑制物清除治疗

ITI 是目前主要的清除重型血友病伴抑制物的治疗方案。对于确诊为抑制物阳性且预防治疗（20～50 IU/kg，隔日一次）疗效不佳的患者应该立即开始 ITI。德国学者认为含有 VWF 的血浆源性 FⅧ比 rFⅧ的 ITI 成功率高，但文献荟萃分析的结果显示血浆源性 FⅧ和 rFⅧ的 ITI 成功率并无差别[4]。

ITI 治疗方案主要有 Bonn 方案（大剂量）、Van Creveld 方案（小剂量）和 Malmö 方案三种[5]。我们对于 Malmö 方案进行了改良（延长醋酸泼尼松和环磷酰胺的使用时间，没有使用静脉丙种球蛋白和免疫吸附），并在国内首次获得成功[6]。必须指出的是，由于 ITI 费用昂贵，凝血因子药物消耗大，目前没有国际上公认的方案。其中荷兰学者的 Van Creveld 方案（FⅧ 25～50 IU/kg 隔天一次输注，根据抑制物滴度下降和 FⅧ活性恢复情况逐渐减少 FⅧ用量，直至与原来的预防治疗剂量一样）由于用药剂量小从经济的角度来说，该方案在我国可能更具可行性。

指南也特别强调：一旦开始 ITI，不宜随便中止，以免影响后续 ITI 的疗效。开始 ITI 后，应该每周监测 1 次抑制物滴度，如果抑制物滴度升高或者半年内抑制物滴度下降幅度小于 20%，应该逐步增加 ITI 剂量直至 200 IU/(kg·d)；如果剂量已经达到 200 IU/(kg·d)，建议改为二线方案。关于 ITI 的二线方案，目前国际上无共识。目前使用人源 CD20 单抗以选择性清除 B 细胞以达到免疫抑制作用，但是人源 CD20 单抗近期疗效和远期并发症还需要更多的临床治疗数据[7]。对于 ITI 疗效评估和 ITI 疗效的预测也根据文献给出了具体建议[1]。

5 血友病 B 合并 FⅨ抑制物的处理

FⅨ抑制物的产生往往伴随着过敏反应的出现，因此在患者接受 FⅨ替代治疗过程中，即使出现轻微的过敏反应，也应该进行抑制物筛查。此外，长期接受大剂量 FⅨ替代治疗可能引起不可逆的肾病综合征[1]。

关于血友病 B 伴抑制物的治疗选择，指南推荐可采用以下方法：①针对低滴度抑制物患者，若 FⅨ替代治疗有效、无过敏反应，可选择大剂量 FⅨ继续替代治疗；②针对高滴度抑制物、无 FⅨ过敏反应的患者可选择 ITI 治疗。由于血友病 B 伴抑制物发生率低，目前尚无统一治疗方案，多采用类似血友病 A 的治疗方案，文献报道的治疗剂量 25～200 IU/d，且无特定因子产品的推荐。血友病 B 伴抑制物患者治疗效果不及血友病 A，总体有效率 13%～31%，并且可能会出现肾病综合征（19%）、过敏反应（60%～63%）等不良事件，导致成功率进一步降低，甚至无法继续进行 ITI 治疗。如果血友病 B 伴抑制物 ITI 治疗效果不佳，指南建议可选择联合应用免疫抑制剂。我们在使用 PCC 对于 1 例血友病 B 伴抑制物进行了 10 个月的 ITI 疗效仍不佳时，加用小剂量利妥昔单抗（100 mg，每周 1 次共 4 次）后获得成功[8]。

6 获得性血友病的处理

由于获得性血友病最近的进展并不多，本次制订指南没有太多更新，在此不做进一步的解读。需要指出的是由于 rFⅦa 已经纳入国家医保目录，指南中推荐获得性血友病一线止血治疗药物是rFⅦa 90 μg/(kg·2～3 h)静脉注射，直至出血控制。如果无法获得 rFⅦa，可以考虑使用国产 PCC 止血。由于 PCC 中含有痕量的 FⅧ，部分患者使用 PCC 后可能会引起 FⅧ抑制物水平升高。尚无任何实验室检查能够判定临床治疗效果，因此疗效判定必须基于对临床出血症状的评估[9]。

至于抑制物清除，指南推荐一线方案包括单用皮质类固醇，或者皮质类固醇和环磷酰胺联合使用。醋酸泼尼松 1 mg/(kg·d)口服 4～6 周或联合环磷酰胺 1.5～2.0 mg/(kg·d)最长 6 周。若治疗 4～6 周后无反应，应该考虑单用利妥昔单抗或者联合皮质类固醇作为替代治疗方案。上述治疗无效可考虑使用其他免疫抑制剂，如硫唑嘌呤、长春新碱、麦考酚酯和环孢霉素等。

指南建议在治疗成功后或者换二线治疗以后，应该尽快减停皮质类固醇。环磷酰胺的使用应该根据血常规进行调整并且不超过 6 周，因为继续治疗会增加不良反应的发生。对于出现不明原因的发热、严重感染以及产后哺乳的女性患者，禁用环磷酰胺或其他烷化剂治疗。

参考文献

[1] 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. 凝血因子Ⅷ/FⅨ抑制物诊断与治疗中国指南（2018 年版）[J]. 中华血液学杂志，2018，39(10)：793－799.

[2] Peyvandi F，Mannucci PM，Garagiola I，et al. A ran-

（下转第 12 页）

medlive.cn http://guide.medlive.cn/

PD-1 表达降低，而地西他滨治疗后可以提高 ITP 患者 $CD4^+$ T 细胞上的 PD-1 表达。因此，地西他滨可能通过上调 PD-1 的表达来纠正 ITP 患者免疫耐受性的失衡。

综上所述，ITP 是一种由多种病理生理机制参与的自身免疫性疾病，随着我们对发病机制研究的逐渐深入，针对不同发病环节的药物将不断涌现。因此，对 ITP 个体发病机制的判断和基于发病机制的个体化治疗将是今后 ITP 研究的重点方向，并将对 ITP 患者生存及生活质量的提高产生积极的影响。

参考文献

[1] Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial[J]. Blood, 2016, 127: 296－302.

[2] Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study[J]. Blood, 2017, 130: 2527－2536.

[3] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP [J]. Blood, 2009, 113: 2161－2171.

[4] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy[J]. Br J Haematol, 2013, 161: 411－423.

[5] Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8: 576.

[6] Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients[J]. Blood, 2014, 124: 3228－3236.

[7] Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2012, 119: 5989－5995.

[8] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years[J]. Haematologica, 2013, 98: 875－880.

（收稿日期：2018-12-12）

（上接第 8 页）

domized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A [J]. N Engl J Med, 2016, 374: 2054－2064.

[3] Rosendaal FR, Palla R, Garagiola I, et al. Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPPET analysis [J]. Blood, 2017, 130: 1757－1759.

[4] Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors[J]. Br J Haematol, 2018, 180: 501－510.

[5] Brackmann HH, White II GC, Berntop E, et al. Immune tolerance induction: What have we learned over time? [J]. Haemophilia, 2018, 24(Suppl 3): 3－14.

[6] 张磊，薛峰，刘晓帆，等. 血友病 A 伴抑制物一例及其免疫耐受诱导治疗探讨[J]. 中华血液学杂志，2010，31(9)：577－580.

[7] Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors′ Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties [J]. Haemophilia, 2017, 23: 654－659.

[8] 薛峰，刘葳，陈云飞，等. 凝血酶原复合物联合小剂量利妥昔单抗治疗血友病 B 伴抑制物[J]. 中华血液学杂志，2017，38(9)：749－753.

[9] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance[J]. Am J Hematol, 2017, 92: 695－705.

（收稿日期：2018-10-30）

medlive.cn http://guide.medlive.cn/