

# 血友病医生诊疗手册

XUEYOUBINGYISHENGZHENLIAOSHOUCE

XUEYOUBINGYISHENGZHENLIAOSHOUCE

主 编 张心声 李钦伟 朱永宝

XUEYOUBINGYISHENGZHENLIAOSHOUCE

天津科学技术出版社

# 血友病医生诊疗手册

美国血友病基金会Hemophilia Treatment Center (HTC) 临床指南 LLA-2 血友病 HTC 版

主 编：陈永刚 译 者：陈 永 刚

天津科学技术出版社

# 血友病医生诊疗手册

Hemophilia Diagnosis and Treatment Manuals

名誉主编 李信业

主 编 张心声 李钦伟 朱永宝

天津科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

血友病医生诊疗手册 / 张心声, 李钦伟, 朱永宝主编. —天津:  
天津科学技术出版社, 2008. 10  
ISBN 978-7-5308-4875-3

I. 血… II. ①张…②李…③朱… III. 血友病 - 诊疗 - 手册  
IV. R554-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 150655 号

---

责任编辑: 郑东红 张建锋

责任印制: 王莹

天津科学技术出版社出版

出版人: 胡振泰

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022) 23332693 (编辑室) 23332393 (发行部)

网址: [www.tjkjcs.com.cn](http://www.tjkjcs.com.cn)

新华书店经销

济南百川印务有限责任公司印刷

开本 850 × 1168 1/32 印张 6.75 字数 163 000

2008 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 22.00 元

|        |           |      |      |      |
|--------|-----------|------|------|------|
| 名誉主编   | 李信业       |      |      |      |
| 主    编 | 张心声       | 李钦伟  | 朱永宝  |      |
| 副 主 编  | 张雪芹       | 安  立 | 滕  彬 | 陈  妍 |
|        | 张鲁春       | 陈丽霞  | 华宝来  |      |
| 主    审 | 刘振强       | 张  铭 |      |      |
| 编    委 | (按姓氏笔画排序) |      |      |      |
|        | 王淑荣       | 毛永鑫  | 申  华 | 史  军 |
|        | 乔文本       | 成  宏 | 许建红  | 刘晓卫  |
|        | 宋  玮      | 张梅红  | 张岩青  | 张俊凤  |
|        | 李  蓬      | 吴俊柱  | 陈元锋  | 柳  燕 |
|        | 赵翠云       | 程  彦 |      |      |

# 前 言

血友病 (hemophilia) 这个词源自希腊字,是源自于1828年 Schonlein 的学生 Hopff 首先使用“Hemorrhaphilia, The love of hemorrhage, 爱出血病”。是一种伴性隐性遗传性出血性疾病。它们是由于凝血因子 VIII (血友病 A) 和凝血因子 IX (血友病 B) 基因突变所致。突变的基因由女性携带 (携带者), 遗传给男性发病 (患者)。关节、肌肉和深部组织自发性或轻微损伤出血难止是其重要的临床特征。目前尚缺乏根治本病的方法, 替代治疗是唯一有效的止血措施。国内外对血友病从诊断、治疗、预防、康复和教育等各方面, 采取积极的措施, 进行全面的关怀, 取得了一定的成效。

本《手册》由山东省血液中心山东省血友病诊疗中心负责编写。由多年从事血友病诊断治疗研究的血液学专家, 从国内实际情况出发, 结合国内外资料, 精心编写而成。

全书共分为十章, 全面、系统地阐述了血友病诊疗的相关问题, 包括血友病发病机理、诊断、治疗、康复、护理、心理关怀、手术和预防治疗等内容。为全科医生、专科医生、护理和检验人员提供实用的参考读物。希望此书能够给血友病诊疗带来很好的帮助。

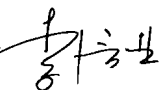
本书的出版, 得益于作者的长夜青灯, 编辑的工笔匠心, 以及诺和诺德 (NOVO) 血友病基金 (NNHF) 对该书的资助, 还有上海瑞金医院、天津血液病研究所、北京协和医院、广州南方医院和安徽省立医院的大力支持。在此, 对他们及所有帮助过该书出版的人一

并致以深切谢意。

由于我们才疏学浅，编写时间仓促，书中难免有错漏之处，敬请广大同行专家批评指正，有待我们以后改进。

山东省血液中心主任

2008年9月 日

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized cursive characters, positioned to the right of the printed name and date.

# 目 录

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 第一章 血友病概述 .....       | 1  |
| 第一节 血友病的历史 .....      | 1  |
| 第二节 正常凝血机制 .....      | 4  |
| 第二章 临床表现 .....        | 10 |
| 第一节 血友病 A 的临床表现 ..... | 10 |
| 第二节 血友病 B 临床表现 .....  | 15 |
| 第三章 临床诊断 .....        | 17 |
| 第一节 血友病 A 的临床诊断 ..... | 17 |
| 第二节 血友病 B 的临床诊断 ..... | 20 |
| 第四章 治 疗 .....         | 22 |
| 第一节 血友病 A 的治疗 .....   | 22 |
| 第二节 血友病 B 的治疗 .....   | 28 |
| 第三节 血友病的物理治疗 .....    | 31 |
| 第四节 同位素滑膜切除术 .....    | 47 |
| 第五章 基因诊断和治疗 .....     | 58 |
| 第一节 血友病的分子缺陷 .....    | 58 |
| 第二节 基因诊断方法 .....      | 77 |
| 第三节 基 因 治 疗 .....     | 89 |
| 第六章 血友病的护理 .....      | 96 |
| 第一节 关节及肌肉出血的护理 .....  | 96 |



## 目 录

---

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 第二节 消化道出血处理 .....         | 100 |
| 第三节 血尿护理 .....            | 105 |
| 第四节 输血及其制品不良反应的护理 .....   | 109 |
| 第五节 血友病患者感染病毒性肝炎的护理 ..... | 113 |
| 第六节 血友病患者感染 HIV 的护理 ..... | 116 |
| 第七章 血友病患者心理护理与保健 .....    | 122 |
| 第八章 输血及血液制品介绍 .....       | 136 |
| 第一节 血友病常用血浆制品 .....       | 137 |
| 第二节 输血安全 .....            | 140 |
| 第九章 我国与血友病相关法律法规概况 .....  | 142 |
| 第十章 血友病相关的实验 .....        | 156 |
| 世界血友病联盟推荐的血友病处理指南 .....   | 172 |
| 附 录 .....                 | 203 |

---

# 第一章 概 述

---

## 第一节 血友病的历史

虽然只是近 50 年以来，血友病及其治疗才真正被了解，但其历史要长的多。下面是血友病及其治疗上的一些重要里程碑。这些历史记录主要描述的是成功与突破，但应当指出，治疗血友病的历史进程并非一帆风顺。在认识这种疾病，研发有效治疗手段的过程中，有过许多坎坷和曲折。

公元 100 年，首次以文字形式记载一种出血疾病，作者是一位族长拉比·朱达，内容是：如果哥哥因为包皮切除而死亡，则其兄弟可免于这种手术。（男婴的包皮环切是犹太教的一种宗教仪式。）

公元 1100 年，一位叫阿布卡斯的阿拉伯医生在一本医疗手册上记载，治疗男性出血不止的最好方法就是烫烙法。这是对血友病治疗的首次文字记录。莫赛·麦莫迪斯是一位埃及的医生兼犹太法典编著者。他把拉比·朱达禁止因为包皮切除术而死亡的男婴的弟弟再做同样手术的做法，进一步扩大到该妇女生的所有男婴，即使她接过两次婚。这就表明人们已经意识到血友病的遗传性。

公元 1793 年，德国人康斯布首次公开发表关于血友病的描述。

公元 1803 年，美国医生约翰·康瑞德·奥托发表了一篇关于血友病文章，该文章推动了其他医生对该病的研究和论文的发表。

公元1823年，德国人斯考雷恩首次使用血友病一词来说明出血问题。1828年，该词首次出现在斯考雷恩学生的一篇论文题目中，并从此专门用来指遗传性凝血障碍。

公元1840年，英国医生塞缪尔·雷恩首次对一名血友病男孩成功进行了术后输血。

公元1853年，英国维多利亚女王的儿子莱尔庞德查明患有先天性血友病。而她的两个女儿则是血友病携带者，并把这种被称之为“皇家病”的血友病传播到欧洲和俄国的皇室家庭。

公元1904年，俄国沙皇尼古拉二世的儿子阿利克斯患有严重的血友病。

公元1934年，英国医生R·G·迈克法雷发现，拉塞尔的毒蛇液有助于血友病人止血。用于血友病治疗的商业药品“斯泰芬”(Stypen)不久后开始投产。该产品至今还在生产。

公元1936年，血浆首次用于治疗血友病。

公元1937年，美国医学家A·J·帕约克和F·H·L·泰勒发现静脉注射血浆蛋白可以缩短凝血时间。后来泰勒把这种提取物称之为抗血友病球蛋白。

公元1939年，美国医生凯斯·布林霍斯证实，血友病患者的凝血因子有缺陷。后来他把它称之为抗血友病因子，现在叫第八因子。

公元1944年，美国的生物化学家爱德温·康恩发明了把血浆分离成各种不同成分的分离法。

公元1944年，康恩和他的同事证实血液中的一种成分（康恩成分I）具有抗血友病活性。同年，美国医生阿曼德·奎克用不同方法得出了同样的结论。

公元1952年，在旧金山，纽约和牛津的研究人员发现了一种新型血友病，即现在知道的IX因子缺乏症。来自英国牛津的罗斯玛丽·

比格斯把它称之为“克里斯病”，取名自第一位病人史迪芬·克里斯。

公元1955年，美国医生罗伯特·兰格戴尔，罗伯特·沃格纳，凯斯·布林霍斯发明了Ⅷ因子静脉注射法。这是治疗血友病的第一种有效疗法。

公元1957-1958年，人血Ⅷ因子在英国，法国，瑞典相继问世。

公元1958年，瑞典医生英格·玛丽·尼尔森开始对重型血友病甲型患者进行了预防治疗。定期的预防性治疗直到20世纪70年代初期才开始实行。

公元1961年，首次试验浓缩八因子。

公元1964年，美国的研究人员朱迪·保罗发表论文说，慢慢地冷冻和融化血浆会产生一种Ⅷ因子中富含的副产品。这种提纯的固体八因子使血友病的治疗发生了革命性变化。

20世纪60年代中期，髋关节和膝关节的整体置换手术在英国首创。

公元1968年，首支浓缩八因子制剂问世。

公元1977年，意大利人皮尔·曼尼奇证明，精氨酸加压素（DDAVP）可以提高八因子和vW因子在血液中的水平。

公元1982年，首次报道血友病患者感染艾滋病。

公元1984年，对八因子基因进行检测和复制。

公元1985年，经过病毒灭活的因子浓缩制剂问世。

公元1992年，首支重组八因子产品问世。

公元1997年，首支合成的九因子产品问世。

公元1998年，基因疗法开始临床试验。

## 第二节 正常凝血机制

正常的止血步骤可分为两个阶段。首先是初步止血，指在微血管和小血管破裂后立即发生的止血。包括血管的反应性收缩，血小板在 VWF 存在下粘附于血管内皮下暴露的胶原组织，形成白色血栓；第二步止血是凝血机制参与，以凝血酶形成为中心，以纤维蛋白形成而告终的过程，最后产物是牢固的红色血栓堵住了伤口达到止血目的。另外抗凝和纤溶成份的存在又有助于防止凝血酶和纤维蛋白形成的范围扩大，它能使止血局限于血管破损部位。

一. 血管因素 血管壁的结构和功能是否正常和止血有密切关系。而血管壁的结构与血管周围组织的正常与否也有关系。血管的舒缩受神经、体液及局部因素控制，当创伤时，血管收缩，使血流减慢，有利于凝血物质局部积聚及血小板粘附，聚集增加，故有利于止血。

另外血管内皮细胞能合成内皮下一些粘附蛋白，这些粘附蛋白，不仅为血管内皮细胞提供了一个适宜附着面，同时可和血小板表面受体结合，诱导血小板粘附、聚集、形成止血栓。如 VWF 就是一个大分子糖蛋白，存在于血浆及内皮下组织，它是血小板粘附于内皮下组织的桥梁；纤维结合蛋白存在于所有血管基底膜，由内皮细胞合成。它含有许多细胞和粘附蛋白结合位点，使纤维结合蛋白能够与许多粘附蛋白相互作用，构成错综复杂的基质网。

内皮素 (ET) 是一种内皮细胞因子，是迄今发现的最强缩血管物质，是血管紧张素 II 的 10 倍，近来还发现它有 3 种亚型，对许多组织都有生物学效应。

二. 血小板因素 血小板来源于骨髓巨核细胞，受血小板生成素调节，在循环血流中未活化的血小板约  $2\sim3\ \mu\text{m}$  大小，为碟形无

核细胞。正常人血小板计数为  $15 \text{万} \sim 40 \text{万} / \text{mm}^3$ ，在电镜下血小板具有一般细胞器，如内质网，高尔基体，线粒体等。但它也有其他细胞所没有的特异性结构，如  $\alpha$  颗粒和致密体，前者含有纤维蛋白原、VWF、PF4、血小板衍生生长因子、 $\beta$  - 血小板球蛋白等；后者含有大量钙离子及 ADP、ATP、5-羟色胺等生物活性物质。血小板第3因子 (PF3) 位于细胞膜中，是一种磷脂蛋白复合物，在血液凝固中起催化作用，血小板表面有许多受体，当受体和相应配体结合后，血小板即被激活，产生聚集及释放功能。

血小板的止血功能包括血小板粘附、聚集、释放及促凝活性等。

1. 血小板粘附 血小板粘附于内皮下暴露的胶原纤维上与血小板糖蛋白 (GPI) 有关，而 VWF 因子是它们中间的桥梁。

2. 血小板聚集 指血小板之间相互的粘附作用，血小板的聚集主要通过：① ADP 途径；② 前列腺素环过氧化物及 TXA<sub>2</sub> 途径；③ PAF 途径。血小板膜糖蛋白 (GP) II b/III a 对聚集起重要作用。GP II b/III a 能形成钙离子复合物，在血小板膜上组成纤维蛋白受体。

3. 血小板的释放反应 大部分能引起血小板聚集的诱导剂同时能引起释放反应，但诱导剂的强度对释放的结果有差别，有的只能引起  $\alpha$  或  $\delta$  颗粒释放，有的引起溶酶体内容物释放，释放的活性物质均有利于止血。

4. 血小板的促凝活性 血小板表面有吸附的各种凝血因子如纤维蛋白原、因子 V、XI、XIII 等均能促进凝血。血小板的接触产物活性 (CPFA) 在 ADP 相互作用时可激活因子 XII，血小板的胶原诱导凝血活性 (CICA) 在与胶原接触后能激活因子 XI。

三. 凝血机制 近年来凝血系统的研究获得了较快进展。虽然凝血过程反应仍以瀑布学说 (图 1-2-1) 为骨架，即一个凝血因子以另一个凝血因子为底物的连锁反应。但近年来对这方面添补了许多

## 第二节 正常凝血机制

内容。现在是以多成份酶复合物为单位来研究凝血反应，通过阐明凝血蛋白酶及其辅因子的结构和功能，更新了许多概念。经典的内源与外源凝血活化途径之间的内在关系不断发现，已不能将凝血机制简单地理解为内源和外源两个系统。目前被国际上公认的凝血因子共有 12 个，统一采用罗马数字编号。

凝血因子按理化特性又可分为四个组。

1. 接触活化凝血蛋白 包括 XII 因子、XI 因子，前激肽释放酶及高分子量激肽原四个因子在表面发生一系列复杂的反应。

2. 组织因子 又称组织凝血活酶，它某些区域呈现传递膜蛋白特征，可能含有因子 VII 的细胞表面受体。内皮细胞所含的组织因子更具重要意义，因其支持凝血因子复合物在其表面集中。近来还发现组织因子抑制物，关系到外源凝血启动状态调节。

3. 维生素 K 依赖性凝血因子 包括因子 II、VII、IX、X。由于它们羧基化过程都需 VitK 参与而组成一个命名集团，维生素 K 缺乏或服用维生素 K 拮抗剂，即可影响它们羧基化，故由此产生不完全维生素 K 依赖性凝血蛋白合成，称为 PIVKA (protein induced by vitamin K absence)。蛋白 C、S、Z 是抗凝的，也属于维生素 K 依赖因子。

4. 凝血辅因子 如因子 VIII 和 V 是非酶性凝血蛋白辅因子。它们共性是发挥作用时需经凝血酶激活，可被活化的蛋白 C 灭活，受限制性蛋白水解酶作用调节；加速因子 IX a 和 Xa 对因子 X 和凝血酶原的水解作用等。

下面分别叙述凝血的启动和凝血反应。

### 1. 凝血的启动

(1) 由组织因子启动的凝血活化途径：其现代概念为，当损伤的组织或被刺激的细胞所含的组织因子暴露于血浆时，因子 VII 激活

它两个底物因子 X 和 IX。因子 VII 在非活化状态下就有某些内源酶活性。在钙离子存在下，组织因子和因子 VII a 结合，形成复合物。且因子 VII a 起着加速和放大因子 Xa 和 IX a 生成的作用。

(2) 由表面接触启动的凝血活化途径：它是基于当血浆暴露于各种带阴电荷的物质表面时可启动凝血。接触活化凝血反应的中心是因子 VII a，它不仅是内源凝血瀑布反应的启动酶，同时也是血浆激肽系统、纤溶系统及前血管紧张肽原酶的启动因子。表面带阴性电荷的物质包括高岭土、玻璃、连接组织和胶原制品、焦磷酸、尿酸结晶、内毒素、硫酸葡聚糖等。近年来硫酸脂、脂性粘多糖及肝素等也具有接触活化作用受到重视。另外血小板也可接触活化凝血途径而不需要通过因子 XII。

实际上上述两条途径相互也有密切关系，由组织因子介导的因子 VII → IX → X 凝血反应键成为现代凝血研究的重要内容之一。认为因子 VII 在体内具有双相酶促反应功能，在一定条件下，此途径可能发挥主要作用。并提议把其命名为 Jasso 途径（为纪念 Jasso 先生的早期发现）。这可解释临床上一些凝血障碍，但也不能覆盖临床病人的出

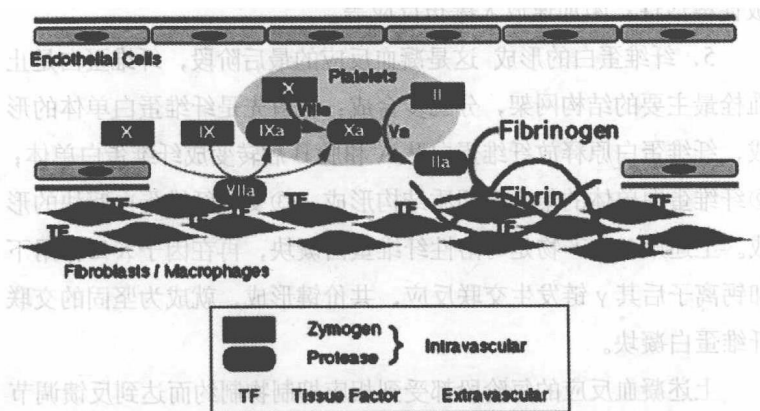


图 1-2-1 凝血过程的瀑布学说示意图



血问题。故又有人提出，因子XI可经血小板介导的凝血途径激活。

2. 多成份酶复合物的形成 由酶—辅因子—底物组成的复合物称为多成份酶复合物，磷脂可增加反应物在局部的浓度，并提供酶促反应表面，活化血小板能提供凝血因子在体内反应的表面。这些多成份酶的复合物如因子IXa、VIIIa、血小板、Ca离子；因子VII、TF、血小板、Ca离子；因子Xa、Va、血小板、Ca离子。

3. 凝血酶原活化 现知凝血酶原至少可通过两条途径转变成凝血酶：一条是凝血酶原作为凝血酶的底物被激活；另一条是凝血酶原被FXa激活后，精323异亮324位点发生裂解，生成中间产物前凝血酶2（pre-2），同时释放活性肽片段，pre-2需被因子Xa进一步水解而成为凝血酶。这两条以哪一条为主尚未清楚。大多数认为，由因子Xa作用的凝血酶原活化途径可能是生理途径。不管哪一条途径，都需多成份酶复合物凝血酶原酶的参与方能。

4. 凝血酶生成 凝血酶是凝血瀑布中心反应的产物，在凝血酶原酶催化下，凝血酶原转变成凝血酶。一旦生成后其作用广泛①使纤维蛋白原转变成纤维蛋白；②反馈激活因子V、VIII；③刺激血小板促凝活性；④加速放大瀑布反应等。

5. 纤维蛋白的形成 这是凝血反应的最后阶段，纤维蛋白是止血栓最主要的结构网架，分三步合成：①首先是纤维蛋白单体的形成，纤维蛋白原释放纤维蛋白肽A和肽B后转变成纤维蛋白单体；②纤维蛋白单体的集合及间质结构形成；③交联纤维蛋白凝块的形成。上述第二步产物是可溶性纤维蛋白凝块，再在因子XIII作用下加钙离子后其 $\gamma$ 链发生交联反应，共价键形成，就成为坚固的交联纤维蛋白凝块。

上述凝血反应的每阶段都受到相应抑制物制约而达到反馈调节作用。主要分为三个体系①丝氨酸蛋白酶抑制物。包括ATIII，肝