

张心声
房云海
龙 浩
秦敬民
刘金玲
朱永宝
主编



Xueyoubing
Zonghezhiliao

血友病 综合治疗

山东大学出版社

张心声
房云海
龙浩
秦敬民
刘金玲
朱永宝
主编



Xueyoubing
Zonghezhiliao

血友病 综合治疗

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

血友病综合治疗/张心声等主编. —济南:山东大学出版社,2013.3
ISBN 978-7-5607-4756-9

I. ①血…

II. ①张…

III. ①血友病—治疗

IV. ①R554.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 057225 号

责任编辑 唐 棣

封面设计 张 荔

出版发行 山东大学出版社

社 址 山东省济南市山大南路 20 号

邮 编 250100

电 话 市场部(0531)88364466

经 销 山东省新华书店

印 刷 济南景升印业有限公司

规 格 720 毫米×1000 毫米 1/16

12.25 印张 223 千字

版 次 2013 年 3 月第 1 版

印 次 2013 年 3 月第 1 次印刷

定 价 28.00 元

版权所有,盗印必究

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社营销部负责调换

《血友病综合治疗》

编委会

主 编 张心声 房云海 龙 浩 秦敬民 刘金玲
朱永宝

副主编 安 立 程 彦 张雪芹 滕 彬 张丛笑

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁凯阳	王 静	王 峰	王学锋	王淑荣
申 华	史 军	冯建民	成 宏	朱海峰
乔文本	华宝来	刘 阳	刘 瑜	刘 燕
刘沛宜	刘晓卫	刘新萍	江 娇	孙 竞
孙桂芝	李 蓬	李庆华	李洪强	李魁星
杨仁池	吴 江	吴俊柱	吴竞生	吴润晖
宋 玮	沈云青	张伟滨	张岩青	张梅红
陈丽霞	林劲秋	居 兵	郑昌成	赵永强
柳 燕	钟小红	袁高翔	郭文娟	翟培聪

前 言

血友病是一种遗传性出血性疾病,呈X染色体连锁隐性遗传,分为A、B两型。由于凝血因子Ⅷ或Ⅸ基因突变使凝血因子Ⅷ或Ⅸ质或量的异常所致。血友病的危害主要表现为自发或创伤后引起出血不止,造成患者个人身体的痛苦,残疾,生活不能自理,重要部位出血还可危及生命。进而造成上学、就业、婚姻、心理及家庭贫困等一系列问题。血友病综合治疗内容包括专业治疗、家庭治疗、患者与家庭的知识教育、心理咨询、社会救助及信息管理等,从而减轻血友病的危害。我们对血友病综合治疗提出的工作策略包括:政府主导,防治结合,网络建设,综合关怀,学科协作,专业指导,制品安全,科普宣传。

本书的内容包括血友病的概况、发病机制、诊断治疗、并发症的处理、产前诊断、制品安全等。目的就是希望让基层医务人员系统地了解血友病的相关知识,通过婚育指导产前诊断减少患儿出生,早期干预预防出血,及时治疗防止残疾,提高血友病患者的生存质量,减轻社会和家庭负担,全面实现血友病管理的规范化、专业化、科学化。

在此特别感谢北京协和医院、天津血液病医院、上海瑞金医院、广州南方医院、安徽省立医院、北京儿童医院各位教授的大力支持。

山东省血液中心主任
2013.2.8



目 录

第一章 血友病的基础知识·····	(1)
第二章 中国血友病防治现状·····	(7)
第三章 血友病的替代与辅助治疗·····	(13)
第四章 血友病的预防治疗·····	(38)
第五章 血友病的综合关怀·····	(45)
第六章 血友病的家庭治疗·····	(50)
第一节 家庭治疗介绍·····	(50)
第二节 出血的评估与处理方法·····	(52)
第三节 家庭治疗安全原则·····	(56)
第五节 康复锻炼·····	(61)
第七章 血友病治疗相关的输血及血液制品介绍·····	(67)
第一节 血友病常用血浆制品·····	(68)
第二节 输血安全·····	(74)
第八章 无法或有限替代治疗下血友病患者出血的处理·····	(76)
第九章 血友病骨关节病变的评定与物理治疗·····	(86)



第十章	慢性血友病性滑膜炎:放射性核素滑膜切除术的作用·····	(98)
第一节	血友病性滑膜炎的发病机制·····	(98)
第二节	血友病性关节病的临床特点·····	(100)
第三节	慢性滑膜炎的治疗方法·····	(101)
第十一章	血友病的外科治疗·····	(109)
第十二章	血友病关节置换术·····	(130)
第十三章	血友病的简易护理·····	(142)
第一节	常见出血护理·····	(142)
第二节	护理操作注意事项·····	(149)
第三节	凝血因子剂量计算方法·····	(149)
第十四章	血友病患者的心理-社会护理·····	(150)
第十五章	儿童血友病·····	(166)
第十六章	血友病的遗传咨询·····	(170)

第一章 血友病的基础知识

一、什么是血友病

人体中,血液在动脉、静脉和毛细血管中川流不息,将营养物质和氧气输送到各组织和器官。当血管损伤时,血液漏出血管,即出血。正常情况下,出血发生后毛细血管会收缩,以减缓出血。然后,一种称为血小板的血细胞形成止血栓子,填补毛细血管上的裂口。接着,血浆中的许多凝血因子(F)协同作用,在止血栓子基础上形成牢固的纤维蛋白凝块,止住出血。血浆中的凝血因子以罗马数字命名,即凝血因子 I (纤维蛋白原)、II (凝血酶原)、V、Ⅶ、Ⅷ、IX、X 和 XI 等。任何一种凝血因子的缺陷(含量减少或功能降低),均可导致凝血功能减弱,在出血时难以形成纤维蛋白凝块,导致出血的时间延长。在各种凝血因子缺陷中,FⅧ或 F IX 的先天性缺陷称为血友病,FⅧ的缺陷称为血友病 A, F IX 的缺陷称为血友病 B。

血友病 A 和血友病 B 在普通人群中的患病率分别约为 1/10 000 和 1/50 000,由此推算,全球约有 40 万血友病患者。血友病的患病率无明显种族或地域差别。

二、血友病的发病机制与遗传规律

人的性别由两条性染色体决定,一条来自父亲,一条来自母亲。性染色体有两种,即 X 染色体和 Y 染色体。女性的两条性染色体均为 X 染色体,而男性则一条为 X 染色体,一条为 Y 染色体。X 染色体上携带着编码 FⅧ和 F IX 的基因,血友病则是由于 X 染色体上的 FⅧ或 F IX 的基因存在先天缺陷,不能正常合成相应的凝血因子所致,并可将有缺陷的血友病基因遗传给后代,故是一种通过 X 染色体遗传的遗传性出血性疾病。

男性仅有一条 X 染色体,如果其携带血友病基因,不能正常合成 FⅧ或



FⅨ,导致出血倾向,均为患者。女性两条X染色体同时有缺陷的机会极低,而血友病X染色体带来的凝血因子合成缺陷通常可被另一条正常的X染色体所补偿,故一般不发生出血表现,但她是血友病基因的携带者,可将血友病基因传给子女。

由于血友病是随X染色体遗传给后代的,遗传规律清晰。男性患者的X染色体携带血友病基因,Y染色体正常,如与健康女性婚配,所生子女中的男孩必遗传患者的Y染色体,均为正常人;而女孩必遗传患者的X染色体,均为血友病携带者。女性携带者如与健康男性婚配,她携带血友病基因的X染色体和正常X染色体传递给孩子的机会一般来说是对等的,因此,其所生子女中男孩是血友病患者的可能性为50%,女孩是携带者的可能性也是50%。极罕见的情况是女性血友病携带者与男性血友病患者婚配,如果所生的女孩从父母各遗传一条血友病X染色体,就会像男性患者一样因凝血因子缺陷而发病。由此可见,血友病患者虽几乎均为男性,但不是不可以发生于女性,只是罕见而已。

从遗传规律可以看出,如果某家族的血友病基因已传承了数代,可以存在明确的家族遗传史,即同胞兄弟、外祖父、舅父和姨表兄弟中间有同样的患者。

大约1/3的血友病患者无家族遗传史,这有可能是由于家族史收集不全或其他家族成员因出血症状轻未接受过血友病筛查等原因。除外了这些原因,则患者可能为第一代血友病患者,即患者X染色体上的FⅧ或者FⅨ基因在胚胎期发生了突变,形成的突变基因使患者患病并可以向后代遗传。

三、血友病的诊断和分型

血友病需通过体外出凝血试验来诊断。

通过常用的出凝血功能筛查试验可拟诊血友病。患者的血小板计数、出血时间、凝血酶原时间、凝血酶时间和纤维蛋白原水平均正常,活化的凝血活酶时间延长并可被正常人血浆所纠正。如果患者有明确的遗传家族史则大大支持血友病的判断。

要确诊血友病,需测定凝血因子活性。FⅧ活性降低者为血友病A,FⅨ活性降低者为血友病B,但应先排除其他凝血异常的疾病,如FⅪ缺乏症和血管性血友病。

根据凝血因子活性的降低程度,血友病分为轻型、中间型和重型,各型血友病的临床出血严重度也有不同(见表1-1)。



表 1-1

凝血因子活性水平	临床分型	出血症状
5%~40%	轻型	大的手术或外伤可致严重出血
1%~5%	中间型	小手术、外伤后可有严重出血,偶有自发出血
<1%	重型	肌肉或关节自发性出血

四、血友病的常见症状

血友病的主要临床表现是自幼反复发生异常出血,血友病 A 和血友病 B 从临床表现难以区分。

初发出血的中位年龄为 1~2 岁,往往表现为在开始坐立和爬动后易出现皮肤瘀血,在站立行走后出现关节肿胀。出血可为自发性出血,即没有任何可引起出血的原因,尤其常见于口腔、鼻腔和舌出血;也可为轻微外伤或手术后出血,如划伤后或换牙时比正常孩子出血多、时间长。随着孩子不断长大,自发性出血会变得越来越普遍,出血部位也越来越多。常见的出血部位有关节、肌肉和软组织、口腔、牙龈、鼻腔、消化道和泌尿生殖道等。有些部位的严重出血可导致死亡,如神经系统、消化道、颈部和喉部的出血以及严重外伤后出血。

关节出血占有所有出血表现的 70%~80%,是血友病最常见且具有特征性的出血表现,也是血友病患者致残的主要原因。据中国医学科学院血液病医院报道,最常受累的关节依次为膝关节(54%)、踝关节(30%)、肘关节(20%)、髋关节(8%)、肩关节(3%)、腕关节(2%)。关节为骨连接处,由滑膜包裹,滑膜上有许多毛细血管。关节发生外伤甚至轻微损伤时,可导致滑膜中的毛细血管破裂,血液进入关节腔,导致关节红肿、疼痛,伴行走困难。随着出血次数增多,许多血友病患者能够在关节出血之初,即尚未出现关节积血等明显迹象之前,通过关节刺痛感、触摸关节有温热感等感知出血,此时是输注凝血因子的最佳时机,因子用量小且止血效果好。

同一关节反复出血,血液成分刺激关节内的滑膜导致滑膜炎,而因炎症增厚的滑膜也很容易在受到挤压和撕裂时引发新一轮出血,如此形成恶性循环,引起血友病慢性滑膜炎,导致关节持续肿胀、活动障碍。关节反复出血还可对关节软骨和骨骼造成不可逆的损害,引起血友病性关节病,引起或加重关节活动障碍、关节畸形和持续疼痛。

肌肉出血常见于大腿肌、小腿肌、肱二头肌、前臂肌和臀肌。可为自发出血,也可损伤后出血,如在受到直接击打、突然伸展、扭伤或注射之后。肌肉出血通常涉及一组肌肉,而不是单块肌肉。出血时,可感觉肌肉僵硬、疼痛,并出现肿



胀、温热,在活动或触摸时疼痛加剧。肿胀可压迫神经,切断血液和氧气的供应,引起刺痛和麻木感或“针刺感”,尤以大腿肌和手臂肌内的出血为著,若不迅速处理,可造成永久性神经损伤、肌肉坏死和畸形。如果出血部位贴近皮肤,皮肤可于一到两天后出现青紫。

反复出血会导致肌肉产生瘢痕组织伴肌肉无力,或形成假肿瘤。出血和肌肉无力使患者活动减少,可致肌肉萎缩,进一步加剧肌无力。萎缩和力量减退的肌肉无法继续保护关节,引起或加剧关节的出血。

由此可见,反复肌肉出血如不及时和有效地进行治疗,可导致肌肉、神经和关节永久性损伤,最终可导致身体畸形,影响坐姿、站姿和行走。

头部或中枢神经系统出血通常较为严重,是导致血友病患者特别是儿童患者死亡的主要原因。症状包括头痛、恶心、呕吐、嗜睡、意识障碍、虚弱和困倦等。出现上述症状,尤其于头部外伤后出现,都应想到颅内出血,如症状非常明显或进行性加重,不要等待确诊,应立即按颅内出血进行紧急治疗。

喉部和颈部出血也是威胁血友病患者生命的严重出血,因为喉部和颈部出血可因血肿压迫,引起吞咽困难或呼吸困难,属于医疗紧急事件,不要等待,应立即采取治疗措施。

五、出血的处理

对于任何部位的出血,如果条件允许均应尽早输注凝血因子行替代治疗,输注越及时,止血效果越好,并可有效防范远期损害。

血友病 A 的替代治疗首选 FⅧ制剂,在无条件使用 FⅧ制剂时可使用冷沉淀或新鲜冰冻血浆。血友病 B 的替代治疗可输注凝血酶原复合物浓缩剂(含凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)。

凝血因子的输注剂量根据体重和受伤或出血的类型而定。一般来说,每千克体重(kg)注射 1 个单位(U)FⅧ制剂后,血液中 FⅧ含量大约升高 2%;每千克体重(kg)注射 1 个单位(U)FⅨ制剂后,血液中 FⅨ含量升高约 1%。

轻型血友病 A 患者出血时可首选 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP)。该药短期内连续使用,疗效递减,当效果不佳时应及时补充 FⅧ制剂。

抗纤溶药物可辅助止血,但血尿时禁用,且不宜与凝血酶原复合物同时输注。常用的药物有 6-氨基己酸和氨甲环酸。口腔出血时含服氨甲环酸有助于止血。除了凝血因子替代治疗,关节和肌肉出血的急性期还应采取 RICE[休息、冰敷和(或)固定、压迫或抬高患肢]疗法:

(1)休息:如果出血位于腿部,患者避免独立行走,应借助拐杖或轮椅。如果出血位于手臂,可使用吊带支撑手臂。但需指出的是,“休息”仅限于出血的肢



体,应继续使用未出血的关节及肌肉,防止其功能减退。

(2)冰敷:血友病出血禁止使用热敷,而应采用冰敷。冰敷可使血管收缩,减慢血液流动,还有助于减轻疼痛和肌肉痉挛。但冰敷的方法必须正确,尤其应避免冻伤。

(3)压迫:使用弹性袜或弹力绷带压迫将有助于最大限度地减轻关节和肌肉的肿胀,并可对损伤部位起一定的支撑作用,减轻患者的不适感。

(4)抬高:抬高出血的肢体,使出血的部位高于心脏水平,降低受伤部位的压力,有助于减少出血量和缓解肿胀。保持抬高姿势还可以提醒患者继续休息患肢。

关节和肌肉出血后适时进行康复治疗对预防远期并发症非常重要。出血停止后进行物理和康复治疗将有助于使关节和肌肉的功能恢复至出血前状态。康复治疗宜从轻度运动开始,以恢复关节和肌肉的伸缩功能,然后逐步因人而异采用不同的运动方式坚持锻炼,增强肌肉的力量。应请物理治疗师指导和监督康复治疗的过程。如有必要,可在预防性输注凝血因子的支持下进行康复训练。

六、抑制物的监测与治疗

血友病患者输注凝血因子有产生针对凝血因子的抑制物的可能,是患者机体的免疫系统将输入的凝血因子蛋白视为有害的外来物质而作出的反应。形成的抑制物也称为抗体,能中和凝血因子蛋白,使此后输注凝血因子的疗效降低甚至消失。

虽然各种血友病和不同严重度的血友病患者均可产生抑制物,但重型患者比中间型和轻型患者更容易产生,血友病 A 比血友病 B 的发生率高。例如,25%~30% 的接受凝血因子制剂治疗的重度血友病 A 患者会出现抑制物,而血友病 B 患者为 1%~6%。有些产生抑制物的血友病 B 患者在继续使用 F IX 浓缩剂时可能会发生严重的过敏性休克,因此,血友病 B 患者在血友病治疗中心接受最初 10~20 次 F IX 浓缩剂的输注尤为必要。

抑制物大多产生于使用凝血因子制剂的前 75 个治疗天内,其中第 10~20 个治疗天的风险最高。因此,血友病患者在第 1~50 个治疗天应定期进行抑制物检测。即使在第 50 个治疗天之后,患者仍应每年检测两次,直至完成第 150~200 个治疗天,此后,每年至少检测一次。如果患者没有条件常规接受抑制物检测,至少在出现以往常用剂量的凝血因子制剂输注后止血效果越来越差,出血越来越难控制时及早到有条件的血友病中心检测抑制物。任何重大手术之前也应进行抑制物筛查。

除了治疗天数,是否产生抑制物可能还与入种、基因缺陷的类型、抑制物家族史等遗传因素和开始使用凝血因子的年龄、所用凝血因子的种类、短期内连续使用高剂量凝血因子等后天因素有关。一些研究表明,定期接受凝血因子预防



治疗的患者产生抑制物的概率较小。

根据抑制物的数量和强度(以 Bethesda 单位界定)分为高滴度抑制物(大于 5Bethesda 单位)和低滴度抑制物(小于 5Bethesda 单位)。滴度越高,抑制物对凝血因子的抑制活性越强。

有抑制物的患者,出血的处理较为困难。对于急性出血事件,血友病 A 患者可采取加大 FⅧ制剂的输注剂量和输注频次的方法,或换用旁路凝血途径替代治疗,即输注重组人活化因子Ⅸ或 FⅨ制剂(国内仅有凝血酶原复合物);血友病 B 患者可以加大剂量使用 FⅨ制剂,或使用重组人活化因子Ⅸ制剂。此外,还应配合 RICE 等疗法。

大约 1/3 患者的抑制物可自发消失,这种抑制物称为暂时性抑制物。对持续性抑制物阳性的患者,目前清除抑制物最有效的方法是免疫诱导耐受疗法(ITI)。例如,FⅧ抑制物阳性的患者每周 2~3 次输注大剂量 FⅧ,抑制物的清除率为 60%~80%。如无条件使用 ITI,可采用糖皮质激素治疗、免疫抑制剂等治疗。

七、血友病的健康防护

血友病的健康防护包括运动、定期体检等。

认为运动会加重血友病出血是不对的,实际上血友病患者经常参加体育活动更有助于防止出血和关节损伤。运动对强健骨骼和强健保护关节的肌肉非常重要。运动还可有助于减少患者的紧张、焦虑和抑郁的情绪,培养自尊心和应对技巧,还能提高学习效率或工作表现。

向血友病患者推荐的运动包括游泳、乒乓球、散步、钓鱼、跳舞、羽毛球、帆船、高尔夫球、保龄球、台球和骑自行车。严重血友病患者不建议进行以下运动:橄榄球、美式足球、空手道、摔跤、摩托车运动、柔道、曲棍球和滑板。患者应与医生或物理治疗师商讨,确定适合自己的最佳运动和运动量。

定期体检,包括关节和肌肉的功能检查,对保持身体健康至关重要。血友病儿童应每 6 个月检查一次,成人每年至少一次。

良好的口腔卫生可有效防止牙龈和牙周疾病。血友病患者应保持良好的口腔卫生,包括刷牙、牙线清洁和定期口腔检查,这可减少或避免一生中不必要的牙科手术。

血友病患者应避免肌肉注射和外伤,接种疫苗时应采用皮下注射。禁服阿司匹林或其他非甾体类解热镇痛药以及所有可能影响血小板聚集的药物。应尽量避免各种手术,如必须手术时应进行充分的替代治疗。有条件者建议进行预防性凝血因子输注治疗,可以明显减少出血和相关并发症的发生。

第二章 中国血友病防治现状

血友病是一种遗传性出血性疾病,是由于 FⅧ或 FⅨ 基因突变导致人体内 FⅧ或 FⅨ 水平降低或缺乏,从而导致出血。本病分为血友病 A(FⅧ减少或缺乏)和血友病 B(FⅨ减少或缺乏)两种。本章拟对我国血友病的防治现状进行总结,并对未来的发展方向进行探讨。

一、血友病的流行病学资料

来自世界血友病联盟(WFH)的资料表明,血友病 A 的患病率为 $105/10^6$ 男性人口,血友病 B 的患病率为 $28/10^6$ 男性人口。1986~1989 年的流行病学调查表明我国血友病的患病率为 $2.73/10$ 万。现有资料表明血友病的患病率没有地区或种族的差异,且目前公认的血友病患病率为 $10/10$ 万~ $15/10$ 万,因此,上述数据说明我国的大多数血友病没有得到诊断或误诊。至于血友病患者产生抑制物的发生率,系统综述表明在非选择的血友病患者中总的抑制物发生率为 $5\%\sim 7\%$,而重型血友病患者抑制物的发生率为 $12\%\sim 13\%$ 。我国的大宗病例调查表明:1435 例血友病患者抑制物的检出率为 3.9% ($56/1435$),其中高滴度抑制物占 32.1% ($18/56$);重型、中间型和轻型血友病患者抑制物的发生率分别为 4.2% 、 2.4% 和 2.5% 。

关于血友病患者的死亡率和预期寿命,英国血友病中心主任组织(UKHC-DO)报道了他们长期随访的结果,对 1976 年至 1998 年间的数据分析表明:1977~1984 年的年死亡率为 0.9% ,从 1985 年开始 HIV 阳性患者年死亡率逐渐增加,1993~1996 年高达 10% ,1997~1999 降至 5% ,而 1985~1999 年 HIV 阴性患者年死亡率仍然维持在 0.9% 左右。尽管如此,对于 HIV 阴性患者,在 1977~1999 年间各种原因导致的死亡率仍然明显高于正常人群,重型血友病患者的预期寿命比正常人要短 15 年(63 岁 vs 78 岁),其死因主要是出血。轻型和中间型患者的死亡率 1985~1999 年低于 1977~1984 年,但 1985~1999 年这类患者



的预期寿命比正常人少 3 岁,这主要是部分患者死于肝病荷兰。1992~2001 年间的前瞻性研究也证明 HIV 阴性的重型血友病患者的死亡率仍高于正常人群。我国目前还没有详尽的有关死亡率研究的结果。

为了了解我国血友病的患者基数和诊疗水平,2009 年卫生部指定中国医学科学院血液病医院为国家血友病病例信息管理中心,31 个省级血友病病例信息管理中心也同时成立,初步建立了全国血友病数据库(www.hemophilia.com.cn)。

二、血友病的临床表现和生活质量

与发达国家相比,关节和(或)肌肉出血仍然是目前困扰我国血友病患者的主要问题。我们的回顾性资料分析表明,在我院就诊的患者中,随着年龄的增长关节畸形的发生率逐渐增高,在年龄大于 30 岁的患者中,70% 以上的患者有关节畸形。在年龄小于 12 岁的儿童血友病患者中,12.8% 的患者有关节畸形。127 例血友病患者的关节放射学积分结果明显高于国外。我国由于凝血因子浓缩制剂供应不足、多数血友病患者无力支付昂贵的医疗费用,出血后常常得不到及时有效的治疗,骨关节病等并发症以及假肿瘤的发生较国外明显增高。作为一个群体,我国血友病患者的生活质量明显低于正常人群。此外,由于患者经常需要接受血液制品的治疗,许多患者感染有 HBV 和(或)HCV。据不完全统计,我国血友病感染 HIV 的患者人数已经超过 190 人。

三、血友病的诊断和遗传咨询

随着全自动血凝仪的普及,理论上说来,凝血因子定量试验已经可以在全国各地开展。但由于种种原因,迄今,许多省级三级甲等医院也没有开展此类试验。因此,血友病的诊断目前仍然只能局限在某些大的医院进行,至于能够判断血友病患者有无抗体产生的医院则更少。这也是我国血友病患率偏低的一个非常重要的原因。

血友病携带者检测和产前诊断的尝试于 20 世纪 80 年代就已经在天津、北京和上海等地开展。由于中国人群中 FIX 的基因多态性位点杂合率多数很低,且 FIX 的基因相对较小,基因长度仅 34kb,由 8 个外显子组成。因此,目前国内血友病 B 的基因诊断多采用直接测序的办法。FVIII 基因长度为 186kb,由 26 个外显子组成,直接测序进行基因诊断比较困难,因此,与国外一样,国内目前多采用基因连锁分析进行间接基因诊断。所幸有两个基因突变热点可以用于血友病 A 的直接基因诊断:与西方国家一样,我国半数左右的重型血友病 A 患者都有 FVIII 内含子 22 倒位;最近北京朝阳医院的研究表明,135 例不相关的重型血友病 A 患者中,FVIII 内含子 1 倒位的发生率为 3%(4/135)。由于种种原因,目前仅有

北京朝阳医院和上海瑞金医院开展血友病携带者检测和产前诊断的临床服务。

四、血友病的治疗

迄今为止,凝血因子替代治疗仍然是血友病唯一有效的治疗措施。由于条件所限,我国大多数地区血友病患者目前仍然采用新鲜冰冻血浆、冷沉淀等进行治疗,经过病毒灭活的浓缩凝血因子制剂的供应明显不足。基因重组凝血因子产品也进入中国市场,但由于价格相对昂贵,多数血友病患者无力支付。近年来,部分省市已经将血友病纳入门诊特殊病的范围,儿童患者的医疗保险也在部分省市实行,经过病毒灭活的FⅧ制剂也在全国范围内被医疗保险覆盖。最近,部分省市将基因重组凝血因子产品也纳入医疗保险报销范围,这些无疑会有利于我国血友病的治疗。表2-1列出了我们在临床实践中遵循的血友病A替代治疗原则。血友病B的治疗与此不同之处在于FIX的半衰期为24小时,每输入了1U/kg的FⅧ制剂可以使体内FⅧ水平升高2%,而输入1U/kg的FIX制剂可以使体内FIX水平升高1%。因此,每天用药总量与血友病A患者一样,只是用药间隔为每24小时一次。必须指出,在实际工作中,必须根据患者的具体出血情况灵活掌握用药剂量和替代治疗所需持续的时间。比如,如果在出血后2小时以内即开始替代治疗,可能只需输注1~2次;如果出血3~4天后才开始替代治疗,则可能需要治疗1周甚至更久才可能使出血完全吸收。

表 2-1 出血时 FⅧ的需要量				
出血部位	期望达到 FⅧ水平(%)	所需 FⅧ剂量(U/kg)	输注时间间隔(小时)	输注持续时间
关节出血	30~50	15~25	12	1~2 天,疗效不充分可以适当延长
肌肉出血 (髂腰肌除外)	30~50	15~25	12	2~3 天,疗效不充分可以适当延长
髂腰肌出血	>50	>25	12	1~2 天
	30~50	15~25	12	3~7 天,疗效不充分可以适当延长
胃肠道出血	>60	>30	8~12	1~3 天
	30~50	15~25	12	4~7 天,疗效不充分可以适当延长
血尿	30~50	15~25	12	3~5 天



续表

出血部位	期望达到 FⅧ 水平(%)	所需 FⅧ 剂量 (U/kg)	输注时间间隔 (小时)	输注持续 时间(天)
中枢神经 系统出血	80~100	40~50	8~12	1~3 天
	>50	>25	12	4~7 天
	30~50	15~25	12	7~14 天或痊愈
喉部出血	80~100	40~50	8~12	1~3 天
	>50	>25	12	4~7 天
	30~50	15~25	12	7~14 天或痊愈
腹膜后出血	80~100	40~50	8~12	1~3 天
	>50	>25	12	4~7 天
	30~50	15~25	12	7~14 天或痊愈

(一) 家庭治疗

家庭治疗在血友病治疗史中具有划时代的意义,目前在国外已广泛开展。除了有凝血因子抑制性抗体、病情不稳定或年龄小于 3 岁的患儿,均可采用家庭治疗。血友病患者及其家属在接受有关疾病的病理、生理、诊断以及治疗知识的教育,并在专业医师的指导下进行注射技术的培训,掌握熟练的操作技术后,就可以在家庭中进行自我注射或者给其他患者注射,以便在患者出血时能够尽早输注凝血因子,以防止大血肿的形成、畸形或残疾的发生。目前我国已经有部分血友病患者开展了家庭治疗,其中更有少数患者开始了预防治疗的尝试,并且取得了比较理想的效果。

(二) 围手术期的治疗

目前,血友病患者的手术在我国大型医院开展并无技术方面的障碍,许多医院也相继开展了关节置换等各种手术。必须强调的是,对于血友病患者而言,不论是择期手术还是急诊手术,都应做好充分的术前准备。术前必须明确诊断,检测是否存在凝血因子抑制物,并准备充足的凝血因子制剂。如果有凝血因子抑制物,原则上不宜手术。在术中和术后要有适当的监测和康复措施,以确保患者顺利康复。

在临床工作中,笔者坚持以下原则:血友病患者手术前给予足量的替代因子(FⅧ或 FⅨ)。对于大手术,术前 1 小时应确保因子水平在 60% 以上,术后 1~3 天因子水平维持在 50% 以上,术后 4~6 天因子水平维持在 30%~50%,术后 7~14 天因子水平维持在 30% 左右。对于拔牙的患者,笔者采取拔牙前输注一次