

血友病分型及临床治疗

高 曦

北京协和医学院护理学院, 北京

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年6月20日; 发布日期: 2023年6月28日

摘 要

血友病是一组遗传性的凝血功能障碍的出血性疾病, 由凝血因子VIII或IX基因异常所引起的先天性疾病。随着医学科技的发展, 我国在研究血友病方面虽大有进步, 但是我国血友病发病率仍呈逐年上升趋势。国内外学者对我国血友病临床表现以及对如何使血友病患者得到更方便的治疗等发面进行大量研究并取得一些成果。本人从血友病定义、临床分型及临床治疗等方面进行综述。

关键词

血友病, 临床分型, 治疗

Classification and Clinical Treatment of Hemophilia

Xi Gao

School of Nursing, Peking Union Medical College, Beijing

Received: May 5th, 2023; accepted: Jun. 20th, 2023; published: Jun. 28th, 2023

Abstract

Hemophilia is a group of hereditary coagulation disorders of bleeding disorders, caused by coagulation factor VIII or IX gene abnormalities caused by congenital diseases. With the development of medical science and technology, although great progress has been made in the study of hemophilia in China, the incidence of hemophilia in China is still increasing year by year. Domestic and foreign scholars have carried out a lot of research on the clinical manifestations of hemophilia in China and how to make hemophilia patients get more convenient treatment and have made some achievements. This article reviews the definition, clinical classification and clinical treatment of hemophilia.

Keywords

Hemophilia, Clinical Classification, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 疾病的定义

血友病可分为血友病 A (甲)、血友病 B (乙)和因子 XI 缺乏症(血友病丙),前两者为 X 连锁隐性遗传,后者为常染色体不完全隐性遗传,男女均可发病,但绝大部分患者为男性。其由于遗传性活性凝血VIII因子或IX因子缺乏所致,造成活性凝血活酶生成障碍,导致凝血时间延长,从而终身具有轻微创伤后的出血倾向。凝血因子缺乏的程度决定了出血的风险性和严重性,在重症患者中即使没有明显外伤也可发生“自发性”出血,外伤后数小时内可出现深部组织或关节出血。

如果患者部分凝血酶原时间延长,而凝血酶原时间和血小板计数正常,应怀疑该病,确诊依赖于特定因子的检测。当发生急性出血时,若怀疑、确诊或可能发展为血友病(如术前),应及时采取相应的治疗,例如补充缺乏的凝血因子。

2. 疾病分型

血友病发病率以 A 型为主约占 85%, B 型占 15%, C 型和血管性假血友病较少见。在我国罕见病的统计中,目前我国血友病发病率约 2.7/10 万[1]。

2.1. 血友病 A

2.1.1. 致病遗传基础

血友病 A,又称为血友病甲,是一种 X 连锁隐性遗传病,由女性传递,但发病患者为男性,且在男性中发病率约为 1/5000。其由于凝血因子VIII促凝成分缺乏或活性降低,被称作凝血因子VIII促凝成分缺乏症,也称 AGH 缺乏症。

血友病 A 是由凝血因子VIII基因突变引起的, FVIII基因位于 X 染色体 Xq28 的区域中的基因,总长度约为 180 kb,因为结构复杂,具有高度致异性[2],所以易发生基因突变。其中重型血友病 A 主要由内含子 22 倒位引起,约占 50%。轻中型血友病为内含子 1 倒位错义突变,所占比例较小,仅为 5% [3]。除此以外,大片段基因缺失或插入、小片段基因缺失或插入、碱基置换突变、剪接位点突变等基因突变方式也在一定程度上造成血友病 A 的出现。

2.1.2. 临床干预手段

目前对于血友病 A 尚无法完全治愈,治疗采取的方式为 FVIII代替治疗。代替治疗从早期的全血输血,再到后来的 FVIII制剂产品的产生,其包括按需治疗和预防治疗[4]。血友病 A 的代替治疗首选基因重组 FVIII制剂或血浆来源的凝血因子 FVIII或在严重情况下注射高纯化抗血友病甲球蛋白,在一定程度上补充由于患者本身体内凝血因子不足的情况。FVIII代替治疗是指外源性注射 FVIII,但是相当一部分患者在治疗过程中体内会产生部分的中和性抑制 FVIII的抗体,也称为 FVIII抑制物[3]。FVIII抑制物的出现包含遗传因素和非遗传因素,对患者后续的治疗会产生一定的不良影响,如阻止本身的或补充的 FVIII

因子在体内发挥凝血的作用或导致 FVIII 因子替代治疗效果降低甚至无效,更严重的情况下会出现没有合适的替代药物进行治疗。

随着医学的发展,血浆来源的 FVIII 在血浆中提取纯化的技术越老越完善,高纯度的血浆来源的 FVIII 在治疗血友病 A 中占据主导地位。根据研究表明[5],为患者输注血浆来源的 FVIII 能达到治疗较好水平并且减少出血倾向,以及总体安全性较好,产生不良事件的可能性较小或在可控范围内。

2.1.3. 临床表现

A 型血友病在临床表现上具有异质性,其与患者首次出血时间、首次出血年龄、关节畸形数量等有关[6],所以个体差异较大,但多发于老年人。其中大部分 A 型血友病患者平素身体健康,除此病外无其他的生理生化指标异常,而少部分患者则由于恶性肿瘤、高血压、风湿性疾病等引发的继发出的血友病[7]。据研究调查发现,A 型血友病的临床表现主要为由出血引起的皮肤瘀斑、软组织血肿、肌肉血肿、失血性贫血及腹腔血肿等,也有少数患者出现牙龈出血、关节出血、消化道出血等[7]。

无论在那种情况下,出血是 A 型血友病的主要表现。出血程度及发病的早晚与患者血浆中 FVIII 活性水平有关,一旦发病则终身会受到轻微损伤或手术后长时间出血的倾向。根据出血轻重情况及血浆中凝血因子的活性水平,可以分为重型、中间型、轻型和亚临床型。重型是指血浆中 FVIII 活性 $< 1\%$,通常表现在 2 岁以前出血,也可能出现在婴儿学爬、学走后出现,更严重者自出生结扎脐带时就出血不止。除此以外,患者出血部位多且严重,常伴有皮下、肌肉及关节等部位的反复出血,进一步造成关节内血肿畸形。甚至有极少数者可见肾脏出血导致血尿、胃肠道出血导致便血等出血情况;中间型是指 FVIII 活性在 1% 至 5% 之间,发病时间在童年以后,以皮下及肌肉出血居多,也存在关节出血,但反复次数较少,严重程度也较重型轻;轻型是指 FVIII 活性为在 5% 到 25% 之间,出血多在青年期,由于运动损伤、拔牙或外科手术后出血不止而被发现,其出血量较少、出血轻微,可以正常生活、参加运动,偶尔发生关节血肿;亚临床型是指 FVIII 活性为 25% 至 40% ,只有大手术后才发生出血,一般会进行实验室检查证实患此病。

出血可在创伤或手术后数小时或数天后发生,也可立即渗血不止。患者发生出血后会形成血肿,导致出现周围神经受累、上呼吸道梗阻、压迫附近血管等压迫症状,更严重者会造成肌肉萎缩或组织坏死。一般而言,出血发生越早,病情则越危重。出血现象会随着年龄的增长而逐渐减轻,有时可出现无出血症状的缓解期。

2.2. 血友病 B

2.2.1. 致病遗传基础

血友病 B,又称为血友病乙,是一种 X 连锁隐性遗传。由于凝血因子 IX 缺乏,即因子 IX 缺乏症,又称血浆凝血活酶成分(PTC)缺乏症。与甲型血友病相比,虽临床表现与甲型高度类似,但由于杂合子凝血因子 IX 活性仅为正常 $1/3$,即只有某些杂合子可出现症状,所以导致女性患者较甲型多见,在男性中发病率约 $1/30,000$,但是血友病 B 患者的出血症状多数较轻。

血友病 B 是由于编码凝血因子 9 的基因突变导致 FIX 缺少而引起的一种单基因遗传病[8]。经研究发现,人类第 IX 因子基因定位于 Xq27.1-q27.2,基因总长度约为 34 kb,由 8 个外显子和 7 个内含子组成。导致该病发生的基因突变的类型有 100 种之多,大部分为各种类型点突变,部分缺失及全缺失者 30 种。FIX 为肝脏合成的维生素 K 依赖性凝血因子之一[9],所以其在凝血途径中起着重要作用。

2.2.2. 临床干预手段

FIX 是一类具有丝氨酸蛋白酶活性的凝血因子[10],其根据患者血液中缺少的凝血因子活性,可以分为轻度、中度、重度血友病 B。随着医疗技术的发展,在经历了从全血到重组凝血因子代替治疗后,当

前无抑制物的血友病 B 患者的需接受定期的规律性替代治疗, 也称为预防治疗, 但需终生频繁输注[11], 但会给患者及家属带来经济、心理上的负担。后来出现的基因治疗在一定程度上缓解了由预防治疗终生输注所带来的问题, 即基因治疗有可能通过单次输注, 帮助患者快速平稳持久提升凝血因子活性, 从而减轻患者痛苦以及为患者带来巨大临床获益[12]。

基因治疗可分为对原有缺陷基因进行原位矫正和通过转载体将正常的基因转入受体细胞以补偿突变基因, 目前采取最多的基因治疗方式为以肝脏靶向腺相关病毒作为载体输入至肝脏中表达凝血因子 IX。由于腺相关病毒(AAV)具有低整合能力、低免疫源性和高组织向性的特征, 并且该病毒毒性较小, 能最大程度的减少基因损伤, 使其在不整合进入宿主细胞基因组的情况下能够在特定组织中特异性高表达目标蛋白, 从而是血友病基因治疗的理想载体[8]。经研究发现, 使用载体 **BBM-H901** 并采用具有自主知识产权的 **AAV843** 血清型衣壳, 会具有更强肝脏靶向性和低中和抗体分布的特征, 能够具有特异性且高效感染人肝脏细胞[8], 并且发生不良事件的概率较低, 成为临床上运用最多的治疗方式。

近期, 美国食品和药物管理局宣布批准全球首个 B 型血友病基因治疗药物 **Hemgenix**, 该药物也是一种基于腺病毒载体的一次性基因疗法, 可以通过静脉注射给药的方式进行治疗, 不过仅限患有 B 型血友病的成年人[10]。

2.2.3. 临床表现

B 型白血病的主要临床表现为全身各部位的自发性出血或损伤后出血不止。自发性出血的出血部位多在软组织及关节; 损伤后出血不止多指患者终身易出现自发轻微损伤, 但有的病例仅在手术时才表现出出血倾向。同时也会出现类似 A 型白血病的典型症状。如严重者可于出生后立即发病, 轻者发病稍晚, 并且肌肉出血和血肿可发生在任何部位, 出现相应压迫症状和体征。

不过二者之间也存在区别, 例如严重的 B 型血友病患者较 A 型血友病少, 而轻型较多, 因此临床表现较轻; 在 B 型血友病中女性的传递者也可出血; 在代替治疗过程中发生抗 FIX 抗体者较少, 仅占 1%。

有研究发现, 在外显子 2 和外显子 5 的点突变以及 3 内含子 5 kb 片段缺失中发现几例启动子突变, 其临床表现为儿童期有严重的出血倾向, 但青春期后自发出血症状减轻。后研究证明, 雄性类固醇可诱导启动子产生 FIX, 这也说明临床症状轻重与突变性质存在一定关系。

2.3. 血友病 C

2.3.1. 致病遗传基础

血友病 C, 又称为血友病丙, 是一种常染色体不完全隐性遗传, 所以男女均可患病, 是一种罕见的血友病。由于凝血因子 XI 缺乏, 即因子 XI 缺乏症, 又称血浆凝血活酶前质(PTA)缺乏症(plasma thrombolytic antecedent deficiency)。此型症状较甲、乙型轻, 并且有很强的种族倾向, 多见于土耳其南部犹太人后裔。患有 C 型血友病的患者有时仅在手术、拔牙或损伤后出血, 其传递者一般无临床症状, 只是较正常人在拔牙或手术后更易出血。除此以外, 血友病 C 所引起的 FXI 缺乏常合并其他先天性凝血因子异常, 如合并凝血因子 V、VII 缺乏症。

FXI 曾称为血浆凝血活酶前质(PTA), 其是由两对二硫键连接而成的丝氨酸蛋白酶。据研究发现, FXI 基因位于 4 号常染色体, 定位于 4q32-35, 基因长度约为 23 kb, 由 15 个外显子和 14 个内含子组成, 但仅第 11-15 外显子具有编码凝血因子 XI 凝血功能的主要成分。目前经国内外学者的研究, C 型血友病已发现 3 种点突变, I 型点突变发生在基因剪切位点, 导致基因相互之间拼接混乱; II 型点突变形成与本来不相同的或提前形成终止密码, 使其生成无活性的截短分子; III 型点突变为错义突变, 导致其形成与原氨基酸功能异常的 FXI。这些基因突变均会导致 FXI 的活性降低。经调查发现, 大部分 FXI 缺乏症患者

为II型或III型基因点突变，II型患者出血倾向最严重。

2.3.2. 临床干预手段

同样，该病治疗出血的主要治疗方法也是替代治疗。但由于C型血友病出血量较轻，一般情况下轻微的出血并不需要治疗，但外伤或手术后均需要进行治疗，并且多数严重缺乏凝血因子XI或FXI活性较低，即用小剂量正常或浓缩血浆治疗即显效。有病例表明，在三例患C型血友病的小儿患者中，其凝血功能异常，但都能被正常的新鲜血浆、正常血清、硫酸钡吸附正常血浆所纠正[12]。

据资料显示，由于FXI的半寿期约52小时，因而两天一次输注即能维持血浆内凝血因子XI的水平。国内尚无浓缩FXI制剂，可用新鲜血浆或新鲜冰冻血浆替代，也可用已除去沉淀的上清血浆。但有国外学者研究发现，已存在浓缩的FXI制剂，且该制剂的疗效比无浓缩型更为优异。

但是，无论进行什么治疗，都存在一定的治疗并发症，主要表现为肝炎及其他与通过血液传播的病毒如艾滋病病毒、梅毒、疟疾等。输注过多血制品后会产生FXI抑制物，则血浆替代治疗进行止血无效，但用激活的凝血酶原复合物可能有效。

2.3.3. 临床表现

由于该病为常染色体不完全隐性遗传，传递者即基因为杂合子的FXI活性在30%至65%之间，所以无明显的异常的临床表现，仅较正常人来说更易在受到损伤后出血。而该病患者即基因表型为纯合子的FXI活性在20%以下，但其出血症状也较A型、B型轻，多发生于创伤和手术，尤其是拔牙后，自发出血较少见，但也存在手术后无异常出血的病例。其主要表现为皮肤瘀斑、磕碰后瘀紫、鼻出血、月经过多，偶尔可发生泌尿道出血或消化道出血，但关节出血、血肿和颅内出血极少发生。

2.4. 血管性血友病

2.4.1. 遗传致病基因

血管性假血友病(von Willebrand disease vWD)可分为先天性和获得性两种[13]。

先天性vWD位于人体12号常染色体短臂末端上，由于缺乏一种与凝血有关的因子所致，遗传方式为常染色体显性遗传，男女均可发病，双亲均能传递，是一种罕见的血友病类型。其中与凝血有关的因子为血管性血友病因子(von Willibrand Factor)，其发病机制为患者的vWF受基因突变影响导致血浆内vWF数量减少或质量异常如活性降低或消失等形成的先天性出血性疾病。vWF是由血管内皮细胞、巨噬细胞合成的大分子糖蛋白，基因长度约为180 kb，由52个外显子组成，其生理功能是作为一种粘附分子和VIII因子载体，在增强VIII稳定性的同时，由于血小板 α 颗粒中也含有vWF，所以也可使血小板在出血时牢固且快速地粘附于血管内皮形成血凝块进行止血。该病特点为自幼发生的出血倾向且出血时间长短与血小板的粘附性以及vWF的数量与质量有关。

获得性vWD是由于后天各种获得性因素导致自身产生vWF抗体或体内vWF清除过多或质量改变的出血性疾病，无自幼出血或家族性出血病病史。在研究发现中，获得性vWD涉及多种发病机制，其中最常见的是自身产生vWF活性的抑制物，主要为IgG，也可为IgA及IgM；其次是肿瘤细胞对其产生的影响，比如肿瘤细胞会吸附vWF，使其在血浆中减少。

除此以外，血管性血友病也可分为I型、II型、III型，其中II型又可分为2A、2B、2M、2N四种亚型。I型为vWF量减少；II型为vWF量的缺陷；III型为vWF量显著减少或缺如。

2.4.2. 临床干预手段

与其他型血友病类似，该病的临床干预手段为非替代治疗和替代治疗。非替代治疗主要通过静脉注射、皮下给药等方法输注一种人工合成的抗利尿激素的同类物1-去氨基-8-D精氨酸加压素(DDAVP)，其

通过触发内皮细胞分泌存储的 vWF，使血浆Ⅷ因子活性明显增高，用于暂时升高血浆中 vWF 水平[13]，是治疗轻、中、重度病例的方法，极为严重病例无效；替代治疗主要采取 FVIII-vWF 浓缩制剂，通过输注新鲜血补充缺乏的凝血因子Ⅷ。输血后，血浆内Ⅷ:C 水平逐渐升高，但由于血小板瑞斯托霉素聚集作用在输血完毕后立即降低，所以若患病较为严重可及时补充冷沉淀制剂。或选择输入富含血小板的血浆，使血小板-vWF 在血管损伤部位局部高水平分泌参与止血[13]。

除此以外，在治疗方法上，也需要采取预防治疗，即对于经期出血过多或经期延长的女性患者，可口服避孕药如复方炔诺酮等使出血症状得到缓解；对于手术问题引起的出血原则上应避免大型手术，可采取介入治疗或微创手术，必需手术时应在术前及术后输注新鲜血或血小板血浆或凝血因子Ⅷ浓缩物，以补充缺乏的 vWF 因子；对于较为严重的患者，应终身禁用阿司匹林、保泰松及低分子右旋酞酐、前列腺素 E1 等可影响机体止血凝血功能的药物，以防加重出血。

2.4.3. 临床表现

与 A 型血友病类似，出血倾向是本病的突出表现，但也具有区别。此种血友病自幼出血，男女均可发病且可能随年龄增长伴 vWF 活性增高而出血症状减轻，主要以皮肤粘膜出血为主，包括但不限于鼻出血、牙龈出血等，外伤、拔牙、手术后的出血也较常见，更为严重者可出现消化道出血、女性青春期待者可有月经过多或经期延长等表现。并且在出血程度上有明显的个体差异，部分 1 型 vWD 患者无自发性出血表现，部分患者有出血家族史，有家族史者符合常染色体显性或不完全显性或隐性遗传规律。

3. 疾病治疗

血友病患者应该接受由血友病治疗中心所提供的周期性回访和诊疗服务，并且定期进行复查。若急性发病时，应及时到附近医院或专科医院接受治疗，早期且及时的治疗可以缓解患者疼痛以及较少并发症的产生。在患有血友病患者的家中，患者家属应在专业医疗机构的指导或学习相关知识后，对血友病患者进行更为优秀且安全的照顾。

血友病患者自身也应该着重注意对自身的保护，应当避免外伤的出现和肌肉注射药物。原则上应避免使用抗感染类、肝素类等导致血小板减少的药物，如万古霉素、利福平等有引起内脏和致命性出血的报告[14]；以及一经诊断或高度怀疑血友病应立即停止使用肝素类抗凝药物，包括但不限于使用肝素冲管，并使用非肝素类抗凝药物替代抗凝，如黄达肝葵钠[15]。除此以外，医护人员和家属也应在一定程度上给予患者人文关怀，减少因血友病引起的心理上的焦虑和生理上的痛苦，有助于疾病进行更好的治疗。

参考文献

- [1] 薛峰, 杨仁池. 国家血友病登记系统建设[J]. 罕见病研究, 2022, 1(4): 370-374.
- [2] Jamil, M.A., Sharma, A., Nuesgen, N., et al. (2019) F8 Inversions at Xq28 Causing Hemophilia A Are Associated with Specific Methylation Changes: Implication for Molecular Epigenetic Diagnosis. *Frontiers in Genetics*, **10**, Article 508. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00508>
- [3] 朱履锴, 杨林花, 王刚. 血友病 A 患者凝血因子Ⅷ抑制物产生机制及相关遗传因素研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(1): 148-152.
- [4] 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. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 364-370.
- [5] 陈如意, 吴燕, 刘依润, 侯明霞, 宋清爽, 钟璇林, 王雪云, 谢文杰, 郭采平, 张战, 张运佳. 评价人凝血因子Ⅷ治疗甲型血友病患者的有效性和安全性[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(12): 1220-1225.
- [6] 李含, 孙竞, 周璇, 刘阳, 宋晓玲, 马庆辉. 中国重型血友病 A 的临床表现异质性及早期预测指标[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(3): 424-427.
- [7] 刘凌, 冯莹, 谢玮, 庞纓, 叶絮, 周旭红. 44 例获得性血友病 A 的病因、临床表现及诊疗的探讨[J]. 血栓与止血

- 学, 2018, 24(1): 1-4.
- [8] 曹东华, 梁英杰, 邹朋书, 陈丽莎, 马明, 薛丹. 辽宁地区 24 个血友病 B 家系的 FIX 基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(2): 9-11+8+2.
- [9] Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., *et al.* (2020) WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition. *Haemophilia*, **26**, 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
- [10] 张佳欣. 首款血友病基因治疗药物上市[J]. 新农村, 2023(1): 56.
- [11] 严红, 任兆瑞, 曾溢滔. 血友病 B 基因治疗研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2017, 12(4): 330-336.
- [12] 冯大瑛. 小儿血友病 C 3 例报告[J]. 川北医学院学报, 1997(1): 92.
- [13] 高洪臣, 丘木水, 于晓洁. 血管性血友病的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(6): 839-844.
- [14] Andres, E., Dali-Youcef, N., Serraj, K. and Zimmer, J. (2009) Recognition and Management of Drug-Induced Cytopenias: The Example of Idiosyncratic Drug-Induced Thrombocytopenia. *Expert Opinion on Drug Safety*, **8**, 183-190. <https://doi.org/10.1517/14740330902784162>
- [15] 许俊堂. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识解读[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(Z1): 117-120.