

# 血友病 A 诊疗指南(2022 年版)

中华人民共和国国家卫生健康委员会

## 1 概述

血友病 A(hemophilia A, HA)是一种遗传性出血性疾病,呈 X 染色体连锁隐性遗传。临床上主要表现为凝血因子Ⅷ(FⅧ)质或量的异常。临床表现以关节、肌肉、内脏和深部组织自发性或轻微外伤后出血难以停止为特征,常在儿童期起病,反复关节出血可导致患者逐渐出现关节活动障碍而致残。男性人群中,HA 的发病率约为 1/5 000,而女性血友病患者极其罕见。我国血友病的患病率为 2.73/10 万人口,其中 HA 占 80%~85%。HA 是由于单一凝血因子缺乏或质量异常导致的疾病,对血友病的早期识别和诊断,可以通过合理、正确的预防治疗,或出血后及时的替代治疗,避免出血以及出血造成的关节损伤及残疾等,使患者可以正常生活。

## 2 临床表现

由于 FⅧ在内源性凝血途径中具有重要作用,HA 患者临床表现为可发生在全身任何部位的出血。其中最常见的出血部位为关节、肌肉和深部组织,也可有胃肠道、泌尿道、中枢神经系统出血以及拔牙后出血不止等。若不及时治疗可导致关节畸形和假性肿瘤等,严重者甚至可以危及生命。外伤或手术后持续出血也是本病的特点。

出血程度与 FⅧ活性相关,轻型患者一般很少出血,只有在损伤或手术后才发生出血;重型患者则自幼即有出血,身体的任何部位都可出血;中间型患者出血的严重程度介于轻型和重型之间。

当男性患者尤其儿童出现自发出血、外伤或手术后出血不止等表现时,需考虑出血性疾病,包括血友病的可能。追问患者家族史,并进一步完善实验室检查以确诊。

## 3 实验室检查

### 3.1 筛选试验 包括血小板计数、外周血涂片(血

小板形态)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原定量等。HA 患者仅表现为 APTT 延长,但部分轻型 HA 患者 APTT 仅轻度延长或为正常高限。血小板计数和形态,以及其他凝血指标均应正常。

3.2 确诊试验 凝血因子检测:APTT 延长提示内源性凝血过程异常,需检查与此相关的凝血指标,包括 FⅧ、FIX、FXII 活性及血管性血友病因子抗原(VWF:Ag)。FⅧ活性(FⅧ:C)降低或缺乏,VWF:Ag 正常,FⅧ:C/VWF:Ag 明显降低,提示 HA。

### 3.3 抑制物检测

3.3.1 检测时机 HA 患者治疗效果较既往降低,以及接受手术前,均应检测 FⅧ抑制物。对于儿童患者,建议在首次接受 FⅧ产品治疗后的前 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。

3.3.2 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,于即刻和 37℃ 孵育 2 h 后分别再测定 APTT,并与正常人和患者本身的 APTT 进行比较,即刻可纠正。如孵育 2 h 不可纠正,提示存在凝血因子抑制物。

3.3.3 抑制物滴度 确诊抑制物必须测定抑制物滴度。如果在 1~4 周内连续 2 次用 Bethesda 法或者 Nijmegen 法检测发现患者抑制物滴度 $\geq 0.6$  BU/ml,则判定为阳性。若抑制物滴度 $> 5$  BU/ml,则为高滴度抑制物;若抑制物滴度 $\leq 5$  BU/ml,则为低滴度抑制物。

3.4 基因检测 建议对患者进行基因检测,以便确定致病基因,为同一家族中的携带者检测和产前诊断提供依据。此外,可以通过基因突变判定患者产

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.007.002

生抑制物的风险。

#### 4 临床分型

根据FⅧ的活性水平,可将HA分为轻型、中型、重型三型。因子活性<1%为重型;活性1%~5%为中型;活性>5%~40%为轻型。

#### 5 诊断和鉴别诊断

5.1 诊断 根据患者自幼发病、反复严重出血,尤其关节出血的临床表现,结合FⅧ因子活性和抗原下降伴FⅧ基因突变的实验室检查,可以确诊。

##### 5.2 鉴别诊断

5.2.1 血管性血友病(von Willebrand disease, VWD) VWD是由于vWF质或量缺陷所致的常染色体遗传性疾病,多为显性遗传。患者有出血倾向,但主要以皮肤黏膜出血为主。因vWF具有增加FⅧ:C稳定性、防治其降解,并促进其生成和释放的作用,因此,VWD患者可出现FⅧ活性下降。故患者FⅧ活性下降时需排除VWD,女性患者尤甚。VWD确诊及分型需检测vWF抗原及活性(瑞斯托霉素辅因子活性,vWFR:Co)、胶原结合实验、FⅧ结合实验、血小板黏附和聚集试验、vWF蛋白电泳等。基因诊断也是诊断手段之一。

5.2.2 获得性HA是循环中出现抗FⅧ的自身抗体导致FⅧ活性下降的一种自身免疫性疾病,需要与HA,尤其HA合并抑制物的患者进行鉴别。获得性HA特点为既往无出血史和阳性家族史,多发生于恶性肿瘤、自身免疫病患者及围产期女性,但约半数的患者无明显诱因,免疫抑制治疗有效。

5.2.3 其他遗传性凝血因子缺乏 发现单纯APTT延长的患者,在进行确诊试验时,还需完善FIX、FXI、FXII、FV、FX等可导致APTT延长的凝血因子活性检测,以排除相应的凝血因子缺乏性疾病。

#### 6 治疗

6.1 治疗原则 HA患者需采取FⅧ的替代治疗,无出血时进行规律替代治疗(预防治疗),其目的是阻止出血,从而最大限度保护关节功能,若有出血应及时给予足量的按需治疗,进行手术或者其他创伤性操作时,应进行充分的替代治疗。以阻止围手术期出血。HA患者应避免肌肉注射和外伤。

##### 6.2 替代治疗

6.2.1 替代治疗药物选择 HA的替代治疗首选基因重组FⅧ制剂或病毒灭活的血源性FⅧ制剂,难以获得上述药物时可选用冷沉淀或新鲜冰冻血浆等。每输注1 IU/kg体重的FⅧ可使体内FⅧ活性(FⅧ:

C)提高2%,所需FⅧ输注量计算见以下公式。FⅧ在体内的半衰期为8~12 h,要使体内FⅧ:C保持在一定水平,需每8~12小时输注1次。

FⅧ首次需要量=(需要达到的FⅧ浓度-患者基础FⅧ浓度)×体重(kg)×0.5;首剂用药后,依病情可每8~12小时输注首剂的一半剂量,直至完全止血。

个体的回收率和半衰期差异较大,建议有条件的单位检测患者的药代动力学参数,如回收率和半衰期等,并根据结果指导治疗。

6.2.2 替代治疗的实施 替代治疗分为按需治疗和规律替代治疗(预防治疗)。  
①按需治疗:是指患者发生急性出血或时的治疗,目前最有效的止血措施仍是FⅧ替代治疗,原则是早期、足量、足疗程。替代治疗FⅧ剂量和疗程应考虑出血部位和出血严重程度。  
②围手术期替代治疗:是指手术前、手术中和手术后进行的替代治疗,目的在于保证HA患者手术的顺利实施和手术后的顺利康复。  
③预防性治疗:是指为了防止出血而定期给予的规律性替代治疗。由于按需治疗只是出血后治疗,无法阻止重型HA患者反复出血导致关节残疾,而预防性治疗目标是维持正常关节和肌肉的功能,因此尤为关键。预防性治疗是儿童HA患者的首选治疗方法。对儿童患者应设定年关节出血次数小于3次的目标,以尽量避免关节损伤的发生以及由于关节出血造成不可逆性关节残疾。

成年患者是否坚持预防性治疗尚无共识,但国内外的经验都已证明短期三级预防治疗即可减少出血次数并改善生活质量。此外,对于近期出血加重,尤其是靶关节出血频率增加的患者,建议进行4~8周的短期预防治疗以阻断出血-关节损伤的恶性循环。这种治疗可以结合强化物理治疗或放射性滑膜切除术。

预防性治疗通常分为以下三种:  
①初级预防治疗:于患儿确诊后、第2次关节出血前及年龄小于3岁且无明确证据(查体或影像学检查)证实存在关节病变时,开始规律性持续替代治疗;  
②次级预防治疗:关节有2次或多次出血后,但查体和/或影像学检查没有发现关节病变时开始规律性持续替代治疗;  
③三级预防治疗:查体和影像学检查证实存在关节病变后才开始规律性持续替代治疗。

为预防关节残疾的发生,建议重型患儿发生第一次关节出血、严重肌肉出血、颅内出血或其他危及生命的出血即应开始预防治疗。有关节出血和

关节病变史的患儿应该根据病情及早开始预防治疗,并尽可能达到年关节出血次数或年出血次数<3次的目标。

预防治疗理论上应保持FⅧ谷浓度水平>1%,但预防性治疗尚无国际统一标准方案,根据世界血友病联盟2020血友病管理指南,预防性治疗方案如下:①高剂量方案:每次25~40 IU/kg,每隔天1次。②中剂量方案:每次15~25 IU/kg,每周3次。③小剂量方案:每次10~15 IU/kg,每周2~3次;继而每剂30 IU/kg每周2次;继而每剂25 IU/kg隔日1次。④药代动力学指导下的预防资料:通过个体药代动力学参数检测,根据患者实际需求制定预防治疗方案,相比于大剂量方案,可以在保证疗效前提下达到优化治疗剂量及频次、优化资源分配的目的。

虽然目前最佳预防方案还有待确定,但与按需治疗相比,小剂量方案虽然可以明显减少血友病患儿出血,但并不能减少关节病变的发生。建议在经济条件允许的血友病患儿中实施中剂量预防治疗方案,或根据年龄、静脉通路、出血表型、药代动力学特点以及凝血因子制剂供应情况,制定最佳的个体化方案。

**6.2.3 非因子治疗** ①艾美赛珠单抗:是一种双特异性单克隆抗体,通过模拟FⅧa的辅因子功能,可同时桥接FIXa和FX,使FX在没有FⅧ的情况下得以继续激活,重新恢复生理性凝血通路。国内已获批用于HA合并FⅧ抑制物患者的常规预防性治疗,在美国和欧盟也可以用于不合并FⅧ抑制物的HA患者的常规预防性治疗。给药方案为前4周给予负荷剂量3 mg/kg,每周1次皮下注射,以快速达到目标血药浓度,第5周起给予维持剂量1.5 mg/kg,每周1次。②去氨基-8-D-精氨酸加压素(1-de-amino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP):轻型HA患者出血时可选DDAVP,少数中间型HA也可能有效,但对重型HA患者无效。推荐剂量为0.3~0.4 μg/kg,以50 ml 0.9%氯化钠注射液稀释后缓慢静脉滴注(至少30 min),每12小时1次,用药1~3 d。使用后凝血因子浓度升高>30%或较前上升>3倍为有效。该药多次使用后疗效差,如效果不佳时应及时补充FⅧ制剂。用药期间应监测FⅧ:C。不良反应包括暂时性面色潮红、水钠潴留等。由于水钠潴留等不良反应,2岁以下患儿禁用。幼儿应用时需要限水,并提前进行预试验。预试验有效患儿也可使用专

供血友病患者使用的DDAVP鼻喷剂来控制轻微出血。③抗纤维蛋白溶解药物:常用药物有氨甲环酸、6-氨基己酸、氨甲苯酸等。此类药物对口腔、舌、扁桃体、咽喉部出血及拔牙引起的出血有效,但对关节腔、深部肌肉和内脏出血疗效较差,泌尿系统出血时严禁使用,并要避免与凝血酶原复合物合用。使用剂量:氨甲环酸每次10 mg/kg,静脉注射或每次25 mg/kg口服;6-氨基己酸每次50~100 mg/kg,每8~12小时1次;氨甲苯酸2~6 mg/kg,每8小时1次。也可漱口使用,尤其在拔牙和口腔出血时,5%的氨甲环酸溶液10 ml含漱2 min,每日4次,连用7 d。④止痛治疗:根据疼痛程度,选用对乙酰氨基酚或阿片类药物,也可选择COX-2类解热镇痛药。原则上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功能的药物。

**6.2.4 物理治疗** 鼓励患者在非出血期进行适当的、安全的有氧运动(游泳、功率车、慢跑、快走等),配合适宜负荷的抗阻力量训练和自我牵伸,以预防和减少出血的反复发生。

出血时处理要遵循PRICE原则,包括制动(prohibition)、休息(rest)、冷敷(ice)、压迫(compression)、抬高(elevation)。肌肉和关节出血时,PRICE原则是在输注凝血因子以提高凝血因子水平基础上的重要处理措施,及时使用夹板、模具、拐杖或轮椅制动可使出血的肌肉和关节处于休息体位,使用冰块或冷物湿敷可有效减轻炎症反应。建议冰敷每4~6小时使用1次,每次5~10 min左右(每次不超过10 min),直至肿胀和疼痛减轻。另外,经过专业培训的康复医师/治疗师可对患者进行评估,包括肢体功能、个体活动性和社会参与能力等方面,并根据评估结果,指导患者进行康复训练,预防、减轻、减少肌肉关节的功能障碍,提升日常活动能力和生活质量。

## 7 并发症的处理

**7.1 并发抑制物的治疗** HA患者接受FⅧ替代治疗后产生的同种中和性抗体称为抑制物,重型HA患者抑制物产生率为20%~30%,中型或轻型HA也有约5%~10%的几率产生抑制物。持续合并存在抑制物则是血友病的严重并发症,将导致血友病患者出血症状更加难控制、致命性出血风险增高,进一步降低生活质量。存在抑制物时分为止血治疗和清除抑制物两方面治疗。

**7.1.1 止血治疗** 患者急性出血时,应尽快进行止

血治疗。有以下几种止血方式。①大剂量FⅧ:仅用于合并低滴度抑制物( $\leq 5$  BU/ml)的HA出血患者。所需要FⅧ的量包括用于中和抑制物的量以及止血所需要的量。用于中和抑制物的FⅧ用量算法如下:体重(kg) $\times 80 \times [(1 - \text{红细胞比容}) \times \text{抑制物滴度(BU)}]$ 。在此基础上需要额外增加50 IU/kg的FⅧ,以保证体内可以检测到FⅧ:C的提高。如止血效果不佳,可增加给药剂量或缩短给药间隔,或更换为旁路治疗。如为低滴度高反应性抑制物(再次输注FⅧ后抑制物滴度 $> 5$  BU/ml),则考虑在用药3~5 d后,则更换为旁路途径止血。②旁路途径制剂:适用于合并高滴度抑制物( $> 5$  BU/ml)或免疫诱导耐受(immune tolerance induction, ITI)治疗失败或ITI治疗中出血的患者。可供选择的“旁路途径”药物包括活化凝血酶原复合物(activated prothrombin complex concentrate, aPCC)和基因重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)。rFⅦa的使用方式为静脉注射90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,每2~4小时1次或270  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 单次给药。目前国内无aPCC,可用凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)替代,PCC推荐剂量:每次50~100 U/kg,间隔8~12 h,每天剂量不超过200 U/kg。对并发颅内出血等危及生命出血的、出现抑制物的儿童,一旦急性出血稳定,需要使用PCC或rFⅦa进行至少6个月的预防性治疗。③艾美赛珠单抗:艾美赛珠单抗预防治疗在控制出血、恢复靶关节功能、提高血友病患者生活质量方面都有帮助。用药方案与前述一致,用药前24 h停用旁路制剂。如在预防治疗期间如发生突破性出血,应首选使用rFⅦa进行治疗,初始剂量应 $\leq 90$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,重复给药时,治疗间隔应 $> 2$  h。同时为避免血栓发生,应尽量避免使用aPCC或PCC类药物。对于合并低滴度抑制物患者,也可采用FⅧ治疗突破性出血。

7.1.2 清除抑制物 ITI是指抑制物阳性患者长期规律性频繁接受凝血因子制剂治疗,从而达到外周免疫耐受,是目前公认的唯一清除抑制物的方法。HA合并抑制物阳性患者的ITI成功率约为70%。

7.1.2.1 ITI开始时间 目前国际上并无共识何时为ITI最佳开始时间,但目前倾向于一旦确诊,无论抑制物滴度高低都应立即开始ITI。

7.1.2.2 凝血因子制剂的选择 血源性FⅧ浓缩制剂或rhFⅧ均可选择,并无证据提示哪种制剂更优,但

当使用rhFⅧ进行ITI治疗不成功时,可考虑改用富含vWF的血源性FⅧ浓缩制剂。

7.1.2.3 ITI方案 ①一线治疗:高剂量:200  $\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;中剂量:100  $\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;低剂量:25~50  $\text{IU}/\text{kg}$ ,隔日1次或每周3次。高剂量组与低剂量组相比,在诱导免疫耐受成功率方面并无差别,但高剂量组起效更快且治疗期间出血症状显著减少。另外,低剂量ITI可与艾美赛珠单抗联合应用。有研究发现,这样既可减少凝血因子用量,又避免了频繁出血。一旦开始ITI,不宜随意中止,以免影响后续ITI的疗效。开始ITI后,应该每周检测1次抑制物滴度,如果抑制物滴度升高或半年内抑制物滴度下降幅度低于20%,应该逐步增加ITI剂量直至200  $\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;如果剂量已经达到200  $\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,建议改为二线方案。②二线治疗:目前无标准二线治疗,可考虑换用不同的FⅧ产品,比如从rhFⅧ换为血源性FⅧ,也可联合人源CD20单抗清除抑制物治疗,但远期疗效及安全性仍需要进一步评估。

7.1.2.4 ITI疗效评估标准 完全耐受:抑制物持续阴性( $< 0.6$  BU/ml)且FⅧ回收率 $> 66\%$ 、FⅧ半衰期 $> 6$  h;部分耐受:抑制物滴度 $< 5$  BU/ml,虽然FⅧ回收率 $< 66\%$ 和/或半衰期 $< 6$  h,但使用FⅧ治疗可以阻止出血;无效:不能达到完全或部分耐受。一般来说,在3~6个月内抑制物滴度下降不足20%或经过3~5年的ITI后抑制物滴度仍 $> 5$  BU/ml。

7.1.2.5 ITI疗效的预测 目前认为有如下特征的患者ITI疗效可能较好:①开始ITI之前抑制物滴度 $< 10$  BU/ml;②抑制物滴度历史峰值 $< 200$  BU/ml;③ITI期间抑制物滴度峰值 $< 100$  BU/ml;④从诊断到开始ITI的时间 $< 5$ 年;⑤ITI开始后没有间断。

而有如下特征的患者ITI疗效可能较差:①开始ITI之前抑制物滴度 $\geq 10$  BU/ml;②抑制物滴度历史峰值 $\geq 200$  BU/ml;③ITI期间抑制物滴度峰值 $> 100$  BU/ml;④从诊断到开始ITI的时间 $> 5$ 年;⑤ITI开始后间断 $> 2$ 周。

7.1.2.6 终止ITI的时机 达到完全耐受者,转入预防性治疗;达到部分耐受者,若能应用FⅧ充分治疗及阻止出血症状,可考虑停止ITI治疗;ITI治疗开始后的3个月若未能将抑制物滴度降低20%以上,或ITI治疗3~5年仍未能达到完全耐受或部分耐受者。

7.2 血友病性关节病的处理 血友病性关节病是指由于反复关节出血导致关节功能受损或关节痛

形,是血友病患者常见的严重并发症。为保护关节和避免残疾,需要立即开始有效的三级预防治疗和多学科治疗。在患者保持一定FⅧ谷浓度情况下,进行正规的物理治疗和康复训练,同时需定期关节结构(X线、磁共振检查、超声)和功能评估。可适当地应用镇痛剂减轻疼痛,并根据病情开展滑膜切除、关节置换等矫形手术。如果要进行手术,必须要有经验的血液科专科医师、骨科专科医师、出凝血实验室技术人员以及康复科医师等组成综合关怀团队,以保障患者围手术期的各项指标评估、手术方案的确定与顺利实施以及术后的康复等。

7.3 血友病性假性肿瘤的处理 血友病性假性肿瘤是血友病一种少见但致命的并发症,其本质是发生在肌肉或骨骼的一种囊性包裹的血肿,通常是出血后凝血因子替代治疗不充分而长期慢性出血的结果。因假性肿瘤常包裹周围脏器,造成彻底切除困难。围手术期及术后需要多学科诊疗团队合作,

以防止并发症的发生和假性肿瘤复发。

7.4 血液传播疾病的防治 常见的血液传播性病毒为人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒等。建议对使用血源性因子预防治疗的血友病患者进行病毒检测;对HBsAb阴性者进行乙肝疫苗注射。一旦罹患血液传播病毒感染,建议患者在血友病多学科诊疗团队指导下进行相应抗病毒治疗。使用不含任何血液成分的基因重组因子能杜绝已知和未知病原体的感染风险。

#### 编写审定专家组(按姓氏笔画排序)

组长:黄晓军

成员:王婧 付海霞 许兰平 江倩

江浩 张晓辉 杨申森 张圆圆

贾晋松 黄晓军 路瑾

摘自中华人民共和国国家卫生健康委员会国卫办医函[2022]104号

(上接第578页)

课程模型,有利于让课程优起来、教师强起来、学生忙起来、管理严起来、效果实起来。

#### 参考文献

- 1 宋凤香,邓立琴,马妮娜,等.临床麻醉学立体化教学模式探索[J].中华医学教育探索杂志,2018,17(12):1232.
- 2 曾庆奇,王建六,刘婧,等.住院医师岗位胜任力自评结果分析[J].中华医学教育杂志,2021,41(8):744-748.
- 3 中华人民共和国教育部.教育部关于印发《高等学校课程思政建设指导纲要》的通知[EB/OL].[http://www.moe.gov.cn/srcsite/A08/s7056/202006/t20200603\\_462437.htm](http://www.moe.gov.cn/srcsite/A08/s7056/202006/t20200603_462437.htm)

ml.2020-06-01.

- 4 刘英莲,周夏芝,岳雯,等.基于“双主教学模式”的多元整合教学法在中西结合妇产科学中的应用探索与评价[J].湖南中医药大学学报,2021,43(4):657-660.
- 5 律峰,杜润松,鲜汶静,等.应用基于互联网平台的手机APP改进麻醉学课堂教学形成性评价的研究[J].中华医学教育探索杂志,2018,17(12):1227.
- 6 吕庆建,张秋生.医学人文精神培育的时代困惑调查及应对策略研究[J].医学教育研究与实践,2020,28(1):63-67.

(收稿日期 2021-11-25)

(本文编辑 葛芳君)