

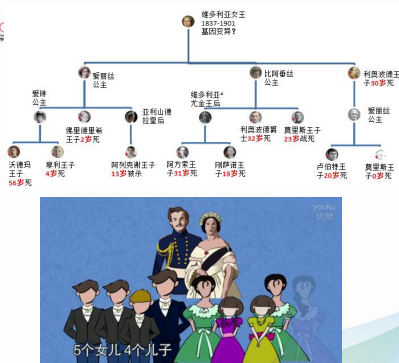
血友病 (HEMOPHILIA)

于洁 教授/主任医师
重庆医科大学儿科学院内科教研室

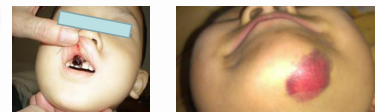
www.chcmu.com



www.chcmu.com



www.chcmu.com



www.chcmu.com



www.chcmu.com

概述 (INTRODUCTION)

- 定义
 - 一组遗传性凝血活酶生成障碍所致的出血性疾病；共同特点为终生在轻微损伤后发生长时间出血，压迫止血无效。
 - 血友病A即因子VIII(又称抗血友病球蛋白，AHG)缺乏症；
 - 血友病B即因子IX(又称血浆凝血活酶成分，PTC)缺乏症；
 - 血友病是由于基因突变导致 factor VIII (FVIII) (hemophilia A) or factor IX (FIX) (hemophilia B) 缺少

www.chcmu.com



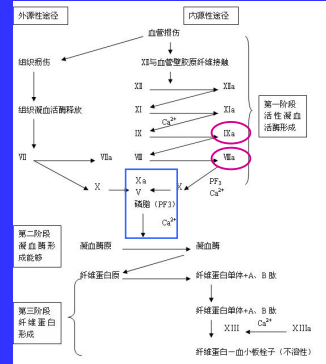
概述 (INTRODUCTION)

- 发病情况
 - 新生儿 1/10,000
 - 欧美: 血友病 A: 1/5000 男性; 血友病 B: 1/30,000 男性。
 - 93年武汉国际会议 (包括成人儿童) 报告 5-10/10万人群
 - 世界范围内患者累积 400,000.
 - Hemophilia A 多见于 hemophilia B, representing 80-85% of the total.
- 血友病患者寿命在目前治疗条件下可以接近正常人均水平。

www.chcmu.com

病因 & 发病机理

• 凝血机制



病因&发病机理

- 遗传学
 - 1985年首次克隆出血友病基因
 - F8 gene 突变导致血友病A
 - F8: Cytogenetic Location: Xq28
 - 已知有1,300 多种F8基因突变
 - 单个DNA building blocks (base pairs) 改变, 缺失, 插入
 - 严重血友病A最常见的F8突变是遗传物质的重排-inversion, 涉及较大的F8片段。

www.chcmu.com



病因&发病机理

• 遗传学-FVIII

- FVIII主要是由肝脏细胞生成
- FVIII是血浆中的大分子复合物, 通常以失活的形式循环, 与 von Willebrand factor 结合在一起。当损伤发生时, FVIII活化, 与vWF分离, 与活化的FIX 共同作用发挥止血功能。
 - 促凝活性部分: VIII:C
 - 促凝活性抗原: VIII:CAg
- 血友病A患者血浆中VIII:Ag并不缺乏, 只是VIII促凝活性部分缺乏或功能不良 (10%~15%)。

www.chcmu.com



病因&发病机理

- 遗传学
 - 1985年首次克隆出血友病基因
 - F9突变引起血友病B。
 - Cytogenetic Location: Xq27.1-q27.2
 - 已知的F9突变有900多种。
 - 最常见的突变改变时 single DNA building blocks (base pairs) in the gene.
 - 少数是缺失或插入或DNA重排。

www.chcmu.com

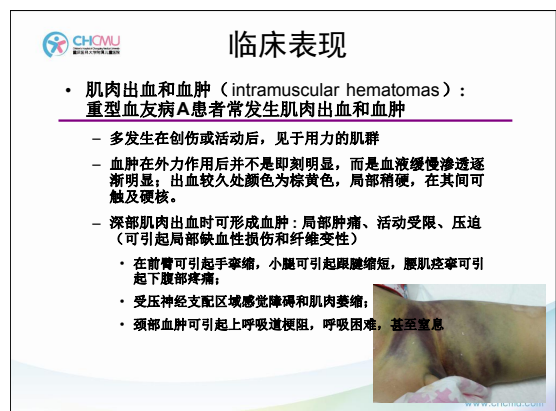
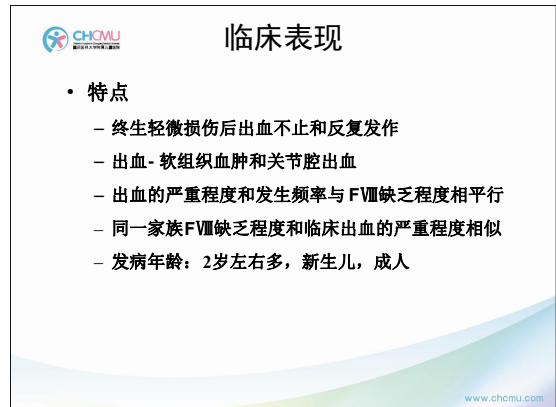
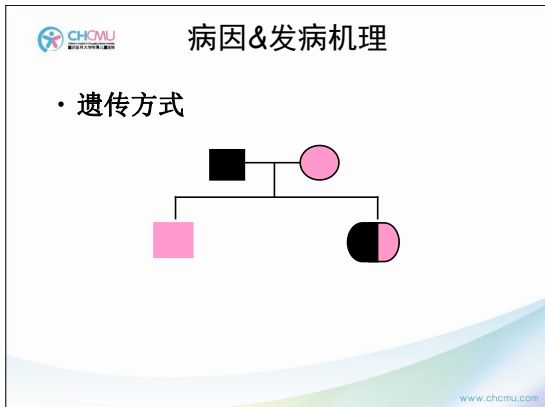
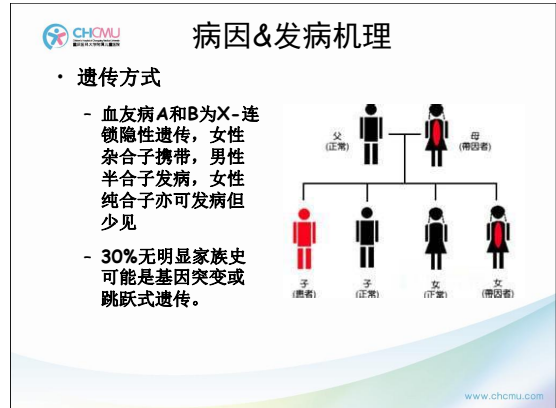
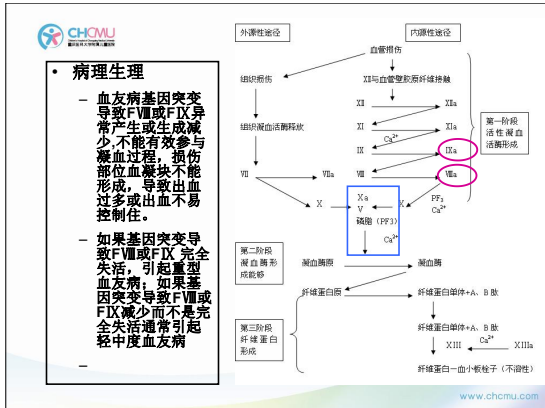


病因&发病机理

• 遗传学

- hemophilia B Leyden
 - Several mutations near the beginning of the F9 gene sequence cause an unusual form of hemophilia known as hemophilia B Leyden.
 - People with these mutations are born with very low levels of functional coagulation factor IX, but hormonal changes cause the levels of this protein to increase gradually during puberty.
 - As a result, adults with hemophilia B Leyden rarely experience episodes of abnormal bleeding.

www.chcmu.com

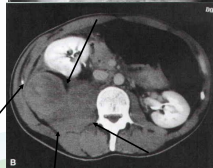
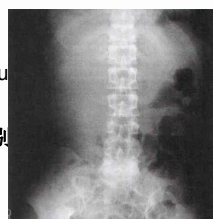


临床表现

- 肌肉出血和血肿 (intramuscular hematomas):

— 髂腰肌出血和血肿需要特别注意

- 出血量大
- 疼痛区域模糊
- 低血容量休克



右侧腰肌陈旧性出血

临床表现

- 关节积血 (hemarthroses)

— 是血友病最具有特征性的临床表现之一，多见于膝关节，其次为踝、髋、肘、肩关节等

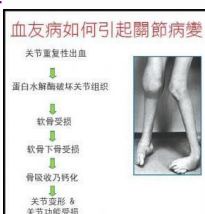


www.chcmu.com

临床表现

- 关节积血 (hemarthroses)

- 急性期：关节腔内及周围组织出血，引起局部红、肿、热、痛和功能障碍。由于肌肉痉挛，关节多处于屈曲位置。
- 关节炎期：因反复出血、血液不能完全被吸收，刺激关节组织，形成慢性炎症，滑膜增厚。
- 后期：关节纤维化、僵硬、畸形、肌肉萎缩、骨质破坏，导致功能丧失。膝关节反复出血，常引起膝屈曲、外翻、腓骨半脱位，形成特征性的血友病步态

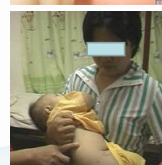
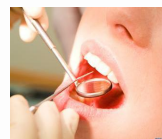


www.chcmu.com

临床表现

- 创伤、手术及注射部位出血

- 不同程度的创伤、小手术
 - 拔牙
 - 扁桃体摘除
 - 脓肿切开
 - 肌肉注射或针灸

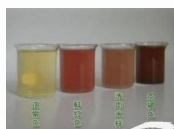


www.chcmu.com

临床表现

- 其他部位出血

- 消化道
- 血尿
- 颅内出血



右侧颞叶脑内出血

右侧颞叶脑内出血

临床表现

- 血友病A的临床分型

分型	FVIII: C	临床特点
重型	<1%	起病早，出血重
中型	1-5%	2岁后出现典型出血表现
轻型	6-20%	无自发出血和关节出血
亚临床型	21-55%	严重外伤或手术后渗血

• WHO定义：1ml正常血浆中含的凝血因子活性定义为1个国际单位IU (100%活性)。

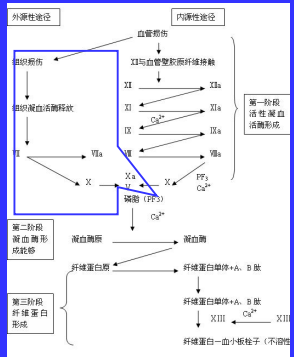
• 血友病B的出血症状与血友病A相似，绝大多数患者为轻型

www.chcmu.com

实验室检查

• 筛查实验

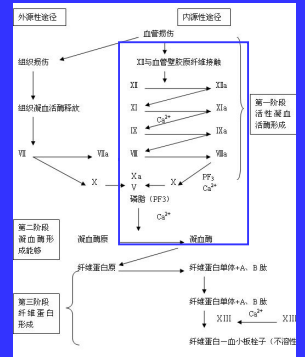
- 凝血酶原时间 (prothrombin time test, PT)
- PT正常(10-13"): 外源性 II, V, VII, X 因子均正常。



实验室检查

• 过筛实验

- 活化部分凝血活酶时间 KPTT 延长
- VIII、IX、XI、XII 等因子可能有缺陷



实验室检查

• 纠正实验

	血友病A	血友病B
正常血浆	纠正	纠正
正常血清 (不含FVIII)	不纠正	纠正
BaSO ₄ 吸附血浆 (不含F IX)	纠正	不纠正



实验室

• 确诊试验

- 用免疫学方法测定 FVIII、FIX 的活性，对血友病A或血友病B有确诊意义
 - 重型(≤1%)
 - 中型(2%~5%)
 - 轻型(>6%~25%)
 - 亚临床型(>26%~45%) 四种临床类型



诊断及鉴别诊断

• 诊断

- 性别、家族史
- 临床出血特点
 - 男孩反复发生出血或外伤后出血不止;
 - 亲兄弟或母系家族中男性有类似出血史;
 - 临床表现为皮下血肿、肌肉血肿, 关节出血
- 实验室检查确诊



诊断及鉴别诊断

• 鉴别诊断

– 血管性血友病

	血友病	血管性血友病
遗传方式	伴性遗传	常染色体显性/隐性
常见出血部位	关节肌肉软组织	粘膜皮肤胃肠
Aspirin耐量试验	阴性	阳性
出血时间	正常	延长
血小板黏附率	正常	异常
VIII: C	中-重度降低	正常或稍降低
VIII: Ag	正常	减低
血小板聚集率	正常	明显减低
瑞斯托霉素诱导	正常	降低



诊断及鉴别诊断

• 鉴别诊断

- 凝血酶原复合体减低症
 - 包括 II、VII、IX、X 因子
- 血小板
 - 血小板减少症
 - 血小板功能异常

www.chcmu.com



治疗 (TREATMENT)

• 原则

- 尚无根治方法
- 终身因子替代疗法

www.chcmu.com



治疗 (TREATMENT)

• 预防出血

- 自幼养成安静生活习惯
- 尽可能避免肌肉注射
- 术前、术中和术后补充所缺乏的凝血因子

www.chcmu.com



治疗 (TREATMENT)

- 局部止血：急性出血时执行 **RICE原则** (休息 rest、冷敷 ice、压迫 compression、抬高 elevation)
 - 对表面创伤、鼻或口腔出血可局部压迫止血，或用纤维蛋白泡沫、明胶海绵沾组织凝血活酶或凝血酶敷于伤口处。
 - 早期关节出血者，宜卧床休息，并用夹板固定肢体，放于功能位置；亦可用局部冷敷，并用弹力绷带缠扎。
 - 关节出血停止、肿痛消失时，可作适当体疗，以防止关节畸形，严重关节畸形可用手术矫形治疗。

www.chcmu.com



治疗 (TREATMENT)

• 替代疗法

- VIII因子制剂

- 因子VIII的半衰期为8~12小时，需每12小时输注1次，每输入1U/kg可提高血浆因子VIII活性约2%
- 因子IX的半衰期为18~24小时，常24小时输注1次，每输入1U/kg可提高血浆因子IX活性约1%

FVIII首次需要量=(需要达到的FVIII浓度-基础FVIII浓度)×体重(kg)×0.5，在首剂给予之后每8~12小时输注首剂一半；

FIX首次需要量=(需要达到的FIX浓度-基础FIX浓度)×体重(kg)，在首剂给予之后每12~24小时输注首剂一半

www.chcmu.com



治疗 (TREATMENT)

血浆来源的
因子八浓缩制剂



基因重组

人因子VIII和因子IX制剂



www.chcmu.com

治疗 (TREATMENT)

出血程度	因子Ⅷ	因子Ⅸ
早期轻度出血	10~15U/kg, q12h, 共1~3次	15~30U/kg, qd, 共1~3次
中度出血 (明显关节出血/ 轻伤)	20U/kg, q12h, 连用2日后每隔日应用直至止血	30U/kg, qd, 直至止血
重度出血 (颅内出血、严重 出血、严重创伤 大手术等)	首日每次50U/kg, q12h 然后维持因子Ⅷ活性>50% 5~7日; 必要时再维持因子Ⅷ活性>30% 5~7日	首日80U/kg, 以后维持因子Ⅸ活性 >40% 5~7 必要时再维持因子Ⅸ活性>30% 5~7日

治疗 (TREATMENT)

- 男孩; 6岁, 外伤后关节出血肿痛, 既往诊断血友病A. 处置:

- 局部
- 替代治疗



治疗 (TREATMENT)

- 替代疗法
 - Ⅷ因子制剂
 - 冷沉淀物
 - 国产冷沉淀剂通常由200ml血浆制成
 - 每袋容量为20ml, 含因子Ⅷ和因子XIII各80~100U、纤维蛋白原250mg、一定量的vWF及其他沉淀物
 - 用于血友病A和血管性血友病(vWD)等的治疗

治疗 (TREATMENT)

- 替代疗法
 - Ⅷ因子制剂
 - 冷沉淀物
 - 输血、冰冻血浆
 - 血友病甲: $T_{1/2}$ 8~12h, 输6h内鲜血及血浆, 9~12h重复
 - 血友病乙: $T_{1/2}$ 24h且较稳定, 3天内鲜血
 - 凝血酶原复合物(PPSB), 内含Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, X因子, 可用于血友病B

治疗 (TREATMENT)

- 药物治疗
 - 抗纤溶药物
 - 适用于粘膜出血, 禁用于泌尿道出血
 - 6-氨基己酸或止血环酸
 - 1-脱氧-8-精氨酸加压素(DDAVP)
 - 有提高血浆内因子Ⅷ活性和抗利尿作用, 常用于治疗2岁以上轻型血友病A患者, 可减轻其出血症状: 需与上述抗纤溶药物联用。
 - 性激素
 - 雄性化激素达那唑(danazol)和女性避孕药复方炔诺酮均有减少血友病A患者的出血作用

治疗 (TREATMENT)

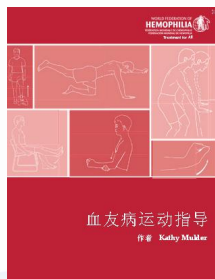
- 物理治疗和康复训练
 - 在非出血期进行物理治疗和康复训练, 可以促进肌肉、关节积血吸收, 消炎消肿, 维持正常肌纤维长度和增强肌肉力量, 维持和改善关节活动范围。
 - 非出血期积极而适当的运动对维持肌肉强壮并保持身体平衡以预防出血非常重要。



治疗 (TREATMENT)

• 物理治疗和康复训练

- 稳而慢
- 等长运动
- 无痛
-



www.chcmu.com



预防 (PREVENTION)

• 减少本病发生

- 遗传性疾病婚前检测；杜绝近亲结婚
- 遗传咨询
- 产前诊断
 - 妊娠8周~10周可行绒毛膜活检确定胎儿的性别；可以通过胎儿的DNA检测致病基因；
 - 妊娠15周左右可行羊水穿刺进行基因诊断。如确定胎儿为血友病，可及时终止妊娠

www.chcmu.com



预防 (PREVENTION)

- 监测出血并及时处理，减少畸形发生
- 预防出血
 - 幼养成安静生活习惯
 - 尽可能避免肌肉注射
 - 术前、术中和术后补充所缺乏的凝血因子

www.chcmu.com



预防 (PREVENTION)

• 预防治疗

- 有规律地预防性输注患者缺乏的凝血因子，保证血浆中的因子VIII和因子IX长期维持在一定水平，减少反复出血致残
 - 临时预防(单剂预防)法：在估计可能诱发出血的事件前，单一剂量保护性注射凝血因子制品。
 - 短期预防法：在一段时期内(1—3个月)，定期注射凝血因子，以阻止“靶关节”反复出血的恶性循环或严重出血事件，防止损伤加重或延缓并发症的发生。
 - 长期预防(持续预防)法：定期使用凝血因子制品，减少出血，以保证患儿维持接近正常同龄儿童健康水平

www.chcmu.com



预防 (PREVENTION)

• 预防治疗方案：

- 血友病A
 - 标准剂量为浓缩凝血因子VIII 25~40 u / (kg·次)，每周3次或隔日一次。
 - 小剂量方案，即：浓缩凝血因子VIII 10 u / (kg·次)，每周2次。
- 血友病B
 - 标准剂量为浓缩凝血因子IX 25~40 u / (kg·次)，每周两次。
 - 小剂量治疗方法，即：浓缩凝血因子IX制品或PCC 20 U / (kg·次)，周1次。

www.chcmu.com



预后

- 本组疾病尚无根治疗法。
- 发病年龄越早预后越差
- 死亡主要原因是意外损伤，其次为手术后失血；器官内出血或颅内出血也是死亡危险因素。

www.chcmu.com

预后

Year	Average age at the time of death	Treatments available at time
Before 1938	11 yrs	none
Before 1968	20 yrs	Plasma or Whole blood transfusions
1968	Less than 40	Cryoprecipitate
1983	64 yrs	Freeze dried clotting factors
1988	40 yrs (impact of aids)	Same
1999	Normal life span	Factors produced by genetic engineering

总结复习

1. 血友病的遗传特点
2. 血友病因子缺乏和发表机制
3. 血友病的临床表现和出血
4. 血友病实验室检查特点
5. 诊断及依据
6. 治疗
 - a. 一般治疗
 - b. 替代治疗
 - c. 预防

