

血友病的治疗

2009年1月·第47期

血管性血友病： 初级保健医师简介

David Lillicrap

病理与分子医学系
皇后大学, 加拿大金斯敦

Paula James

医学系
皇后大学, 加拿大金斯敦



WFH

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

世界血友病联盟(WFH)发布

©世界血友病联盟, 2009年

WFH鼓励非营利性血友病组织出于教育目的重新分发其出版物。为了获得重印、再发布或翻译本出版物的许可, 请通过以下地址联系计划与教育部:

WFH感谢中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)的杨仁池教授对本资料翻译的审核。

可从世界血友病联盟的网站eLearning.wfh.org获取该出版物。WFH还提供其他副本:

世界血友病联盟
1425, boul.René-Lévesque O. Bureau 1200
Montreal, Quebec H3G 1T7 Canada
电话:(514) 875-7944
传真:(514) 875-8916
电子邮件:wfh@wfh.org
网站:www.wfh.org
eLearning.wfh.org

血友病治疗系列旨在提供有关血友病治疗和管理的一般信息。世界血友病联盟不从事医学实践, 在任何情况下均不向具体个人推荐特定治疗。剂量方案和其他治疗方案处在持续修订的过程中, 人们也不断认识到新的副作用。WFH不以明示或暗示的方式表示本出版物中的药物剂量或其他治疗建议正确无误。鉴于这些原因, 强烈建议个人在服用本专论中提到的任何药物之前, 先征询医学顾问的意见和/或查阅制药公司提供的印刷说明。

本文所表达的陈述和观点不一定代表世界血友病联盟、其董事会或工作人员的观点、政策或建议。

血友病治疗系列编辑:
Johnny Mahlangu博士

目录

简介	1
VWD的历史.....	1
VWD是什么?	1
流行病学	1
VWF遗传学.....	1
VWF蛋白.....	2
VWF的生物学功能	2
VWD的类型.....	2
1型VWD.....	2
3型VWD.....	2
2型VWD.....	2
VWD的诊断.....	3
VWD的症状	3
家族史	4
实验室检测.....	4
出血的预防和治疗	5
辅助疗法.....	5
增强因子的疗法.....	5
怀孕和VWD.....	6
参考文献	7

《血管性血友病： 初级保健医师简介》

David Lillicrap和Paula James

简介

血管性血友病(VWD)是最常见的出血性疾病,影响全世界1%的人口。由于症状通常较轻,因此大多数患者仍未得到诊断。然而,对于所有形式的VWD,出血事件可能很严重且可能需要治疗,尤其是在手术或牙科手术期间或之后。

VWD的诊断很复杂,需由拥有出血性疾病治疗经验的医师进行诊断。但是,初级保健医师可以并且应该在识别VWD的体征和症状以及推荐患者进行适当治疗方面发挥作用。

VWD的历史

1926年,芬兰医师埃里克·冯·威兰布兰德(Erik von Willebrand)博士发表了第一篇描述遗传性出血性疾病的手稿,其特征表明它不同于血友病[1]。现在,这种疾病以其发现者的名字而得名。

冯·威兰布兰德博士的研究始于对一个生活在波罗的海阿兰(Åland)群岛的福格洛(Föglö)岛上的家庭的评估。这个家庭的先证者因月经出血而在十几岁时流血致死,另外四名家庭成员也因不可控制的出血而死亡。冯·威兰布兰德博士指出,在这些初步研究中,尽管血小板计数正常,但患者的出血时间延长,并且表现出该出血疾病的常染色体显性传播方式。

在1950年代和1960年代初期,研究人员发现这种疾病通常还与FVIII因子(FVIII)活性降低有关,可以通过输注血浆或血浆组分来弥补这种不足。1971年,两组研究人员取得了重大进展,他们首次使用免疫学分析表明FVIII和血管性血友病因子(VWF)是不同的蛋白质。这一发现还伴随着一种新的实验室策略来评估这种疾病下的血小板功能。

VWF的独特性质在1985年由四个独立的研究人员小组对VWF基因进行了鉴定。此发现随后加深了人们对VWD遗传基础的了解,增加了针对该病开发新疗法的潜力。

VWD是什么?

VWD是人类最常见的遗传性出血性疾病。所有形式的VWD的主要特征是血液循环中VWF的减少或形式异常。

流行病学

VWD的分布遍及世界,并且在其他动物物种(包括狗和猪)中也很常见。其在人群中的患病率取决于定义诊断所采用的方法。在两项大型的前瞻性流行病学研究中,已发现多达1%的主要儿科人群表现出VWD的症状和实验室征象[2,3]。相反,在几个不同的国家,该疾病最严重形式(VWD类型3)的患病率估计为百万分之1至3 [4]。

对初级保健医师来说,发生出血症状的VWD的患病率大约为千分之一。在所有VWD研究中,女性的患病率约为男性的两倍,推测是由于只有女性才可能有月经过多所致。

VWF遗传学

VWF由人类12号染色体上的基因编码。因此,每个人的VWF状态代表了母本和父本遗传的VWF基因拷贝的组合输出。该基因非常大(178 kb)及复杂(52个外显子),使分子遗传分析变得复杂。

VWF蛋白

VWF在两类细胞中合成:血管内皮细胞和巨核细胞。分泌的VWF蛋白包含一个重复的2,050个氨基酸亚基,该亚基被加工成该蛋白的大型聚合物(多聚体)。这些亚基均包含胶原蛋白(在内皮下基质中)、FVIII和血小板(GPIb和GPIIb/IIIa受体)的结合位点。VWF多聚体大小的正常调节和VWF亚基

上各种结合位点的保留对于VWF的生理功能是必不可少的。

合成后，VWF要么分泌到血浆或内皮下膜，要么储存在内皮(Weibel-Palade体)和血小板(α 颗粒)的细胞质细胞器中。这些储备释放VWF作为对各种生理和药理刺激的反应。

VWF的生物学功能

与大多数其他凝血因子相反，VWF在止血中起着黏附蛋白的作用，其结合止血过程中多个至关重要的配体(图1)。

VWF结合：

1. 血小板与内皮下膜以促进血小板粘附。
2. 活化的血小板以促进血小板聚集。
3. FVIII以防止此凝血辅因子过早降解

图1

血管性血友病因子在止血中的作用

- 使血小板粘附在受损血管壁上
- 参与血小板聚集
- VIII因子的载体蛋白

VWD的类型

国际血栓和止血协会于2006年发布了有关VWD分类的官方建议[5]。在此分类中，VWD被视为定量(1型和3型)或定性(2型)特征(图2)。

1型VWD

这是VWD的最常见形式，约占所有病例的80%。该病以不完全外显的常染色体显性遗传方式传播。1型疾病的特征是VWF血浆水平轻度至中度(0.05-0.50 U/mL)降低。VWF功能正常，血浆VIII因子凝血(FVIII:C)活性的水平与VWF水平成比例降低。患者表现出一系列的粘膜皮肤出血症状，其严重程度通常与他们的VWF缺乏水平相关。

3型VWD

在大多数人群中，3型疾病的患病率为百万分之1至3，在某些近亲结婚更为频繁的地方，患病率明显更高。该疾病的遗传方式为常染色体隐性遗传，大多数3型患者的父母几乎没有出血症状。在3型疾病中，VWF水平始终低于0.05 U/mL，通常无法检测到。血浆FVIII:C水平降低至0.01至0.10 U/mL。这些患者表现出严重的反复粘膜皮肤出血，以及频繁的软组织和肌肉骨骼出血。随着时间的推移，如果治疗不充分，则会发生慢性肌肉骨骼损害，并且3型患者可能需要在中年进行关节置换手术。

2型VWD

VWD的当前分类可识别VWD的四种不同定性形式：2A、2B、2M和2N型疾病。2型VWD不同类型的临床表现与1型疾病相似。

2A型VWD

这种情况表示由于缺乏该蛋白质的高分子量形式，VWF的血小板依赖性功能丧失。

2B型VWD

该VWD亚型相当于经典的功能获得性遗传特征。2B型VWD突变增强了VWF与糖蛋白Ib血小板受体的结合，并导致循环中自发性VWF-血小板相互作用，而正常VWF则不会发生这种现象。由于血小板相互作用异常，这些患者通常显示轻度/中度血小板减少症(血小板计数低)。

2M型VWD

该VWD亚型相当于功能丧失的2B型疾病。

2N型VWD

2N型VWD是由常染色体隐性遗传的FVIII结合位点的突变引起的。

图2

血管性血友病的分类

2006年国际血栓与止血指南 [5]:

1型 质量正常VWF的轻度/中度缺乏

2型 质量异常

2A型:异常多聚体导致血小板依赖性功能降低

2B型:对血小板结合的亲和力增加

2M型:正常多聚体导致血小板依赖性功能降低

2N型:FVIII结合减少

3型 VWF严重缺乏

VWD的诊断

VWD的诊断需要注意三个临床和实验室组成部分(图3):粘膜皮肤出血过多的个人病史、出血过多的家族史以及与VWF的数量和/或质量缺陷相一致的实验室评估。

图3

血管性血友病的诊断标准

1. 粘膜皮肤出血过多的个人病史
2. 实验室止血检测符合VWD
3. 出血过多的家族史

VWD的症状

VWD的临床评估在很大程度上取决于是否有客观的个人粘膜皮肤出血过多病史(图4)。VWD中出现的许多出血症状在正常人群中也经常发生。因此,尽管标准的临床病史可以识别出出血过多倾向的患者,但现在可以使用相对简短且经过验证的出血评分调查表,并且可以对“临床出血”的识别和分类提供帮助[6, 7]。

VWD患者最常出现的症状是:

- 反复鼻出血
- 撕裂伤长时间出血
- 容易瘀伤
- 牙龈出血
- 月经过多
- 术后出血时间延长
- 分娩后大量出血或长时间出血

图4

血管性血友病的诊断症状

- 容易瘀伤
- 撕裂伤长时间出血
- 鼻出血
- 牙龈出血
- 月经过多
- 牙科手术后出血
- 外科手术后出血
- 产后大量出血
- 肌肉血肿(3型VWD)
- 关节内出血(3型VWD)

在某些VWD女性中,月经过多可能是唯一的出血表现。因此,对患者的月经史进行详细评估尤为重要[8]。

在进行扁桃体切除术和智齿拔除等口腔外科手术后,经常会出现长时间和大量出血。相反,在VWD中很少见到软组织出血、肌肉血肿和关节内出血,除非在严重的3型疾病中,FVIII的水平很低,而VWF的水平却无法检测到。

由于在许多VWD患者中的出血倾向相对较轻,只会引起止血问题(即手术或外伤),因此可能没有明显的自发性出血问题的临床病史。在未遇到止血系统挑战的年幼儿童和男性中尤其如此。

在严重形式的VWD(3型)患者中,血友病的典型症状(如关节内出血和肌肉血肿)是FVIII水平降低伴随的结果。

家族史

大多数VWD病例都是遗传性的,因此经常有家族出血过多的家族史证据(图5)。但是,由于某些形式的疾病表现出对出血症状的不完全外显,这一事实使问题变得复杂。在大多数情况下,该疾病为显性特征遗传。相反,该疾病的严重3型表现为隐性遗传模式,父母通常不表现出临床症状。

图5

血管性血友病的遗传模式	
1型VWD	常染色体显性 ~70%外显率
2型VWD	2A、2B和2M - 常染色体显性 2N - 常染色体隐性
3型VWD	常染色体隐性

若看到患者病史与VWD一致,初级保健医师应:

- 将患者转诊至具有出血性疾病治疗经验的医师的医院。
- 避免在没有评估VWF和FVIII水平和功能的经验的实验室中启动VWD检测。

实验室检测

在止血实验室中,VWD诊断的关键组成部分涉及对VWF和FVIII的数量和质量测量(图6)。

图6

VWD的实验室检测

检测	目的
凝血因子VIII的活性(FVIII:C)	测量因子VIII的功能活性
血管性血友病因子抗原(VWF:Ag)	测量VWF的量
瑞斯托霉素辅助因子和/或胶原结合活性(VWF:RCo和/或VWF:CB)	测量VWF的功能活性
血管性血友病多聚体	可视化显示VWF单体的聚合程度(连接成链)
瑞斯托霉素诱导的血小板聚集(RIPA)	衡量VWF对瑞斯托霉素的敏感性(用于诊断2B型VWD)

关于VWD实验室检测,初级保健医师应了解以下事实:

- VWF和FVIII都是急性期蛋白,因此其血浆水平会随许多环境变量而显著变化,包括压力、运动、月经周期阶段、激素治疗和怀孕。
- 遗传因素,包括ABO血型,可显著影响VWF和FVIII的血浆水平。
- 已证明某些VWD检测(即VWF:RCo和VWF多聚体检测)在实验室的标准化具有挑战性。

对做出VWD诊断所涉及的实验室结果的解释通常非常困难(图7)。为避免误诊,强烈建议由在VWD临床方面有经验的医生进行诊断。

血小板功能分析仪PFA-100在VWD诊断中的作用尚未解决。一般而言,不应将出血时间用作VWD的筛查检测。但是,此建议可能有地区例外。因此,在没有针对VWF的

图7

与各类型VWD相关的常见实验室检查结果

	1型	3型	2A型	2B型	2M型	2N型
VWF: Ag	↓或↓↓	无 (<0.05 U/mL)	↓	↓	↓	正常或↓
VWF: RCo	↓或↓↓	无 (<0.05 U/mL)	↓↓或↓↓↓	↓↓	↓↓	正常或↓
FVIII:C	正常或↓	0.01-0.10 U/mL	正常或↓	正常或↓	正常或↓	↓↓或↓↓↓
VWF:RCo/ VWF:Ag比	>0.6	无用处	<0.6	<0.6	<0.6	>0.6
多聚体	正常	无	高分子量(或中等分子量)多聚体的损失	高分子量多聚体的损失	正常	正常

↓:轻度下降 ↓↓:中度下降 ↓↓↓:严重下降

特定检测的情况下(即在发展中国家的某些地区), 较低的FVIII和较长的出血时间可能有助于识别3型VWD的患者。

除止血异常外, VWD患者, 尤其是月经过多的女性, 也可能表现为慢性失血, 伴有缺铁性贫血, 或仅伴有铁缺乏症而不贫血。

出血的预防和治疗

一般而言, VWD的治疗可分为两种类型: 旨在提供间接止血益处的辅助疗法, 以及增加血浆中VWF和FVIII水平的疗法[9]。

辅助疗法

许多辅助疗法可用于VWD, 尤其是在较小的外科手术和牙科手术时, 以及月经过多的情况下, 能有明显获益(图8)。这些干预措施包括使用抗纤溶剂(如氨甲环酸和 ϵ -氨基己酸)和局部止血制剂(如纤维蛋白胶)应用于暴露的出

血部位。在月经过多的女性中, 以联合避孕药的形式(至少部分通过其雌激素成分升高VWF和FVIII水平起作用)或含有孕激素的子宫内系统(例如Mirena®)进行激素治疗通常可产生明显的临床益处。另外, 在铁缺乏症患者中更换铁库可以改善生活质量。

图8

血管性血友病的辅助治疗

抗纤溶剂	氨甲环酸 ϵ -氨基己酸
纤维蛋白胶	
雌激素	

增强因子的疗法

为在VWD患者中急性增加VWF和FVIII水平,广泛采用两种方法:肠胃外或鼻腔给予去氨加压素,以及静脉输注血浆来源的VWF/FVIII浓缩物(图8)。

去氨加压素

去氨加压素(1-去氨基-8-D-精氨酸加压素[DDAVP])是抗利尿激素加压素的合成类似物。现在,我们在去氨加压素治疗VWD方面已有25年以上的临床经验,并且静脉、皮下和鼻内给药途径均已得到广泛应用[10]。请务必注意,DDAVP的止血剂量高于控制遗尿的剂量。

去氨加压素的副作用已被很好地阐明,并且在大多数情况下,副作用性质短暂且轻微。轻度心动过速、头痛和面部潮红并不罕见,并且由于某些患者在服药后会感到头晕,因此最好在患者坐下或躺着的情况下使用该药物。由于其温和的抗利尿作用,应仅在给药后24小时内将液体摄入量限制为置换量。幸运的是,很少发生体液超负荷和严重的低钠血症事件(可导致癫痫发作),并且最常涉及非常年轻或产后的患者。去氨加压素可安全地用于预防妊娠早期出血。

去氨加压素在一些1型、2A型、2M型和2N型VWD患者中具有预防或治疗出血事件的作用。去氨加压素在3型患者中无效,并且可能加剧2B型VWD患者中常见的血小板减少症。

标准剂量的去氨加压素(0.3 μg/kg)的最大止血作用出现在给药后0.5到1小时之间,平均VWF/FVIII增量是基线值的3到5倍。然而,考虑到去氨加压素反应的相对不可预测的性质,所有VWD患者都应接受治疗性给药试验,以评估其个体反应水平。如果有初步的足够的止血益处记录(VWF:RCo和VWF:Ag的>3倍增量达到>0.30 U/mL的水平),则该治疗方法可用于预防与小手术和牙科手术有关的出血,以及治疗严重的月经出血。如果需要重复使用去氨加压素,则使用频率不应超过每天一次,即使如此,随后的治疗也可能导致反应降低(约占初始VWF和FVIII增量的70%)。

VWF/FVIII浓缩液

在去氨加压素对其无效或禁忌的VWD患者中,或在预计出现大出血的风险很高或止血支持时间超过2-3天的情况下,可通过输注血浆来源的VWF和

FVIII浓缩物来恢复这些蛋白质的水平。无法通过病毒灭活冷沉淀(VWD以前的血液产品选择),并且缺少许可的重组VWF浓缩物,导致了多种血浆来源的VWF/FVIII产品的广泛使用。

图9

增加血管性血友病因子水平的策略


1. 体内VWF库的释放
去氨加压素(DDAVP)-IV、SC、IN
2. VWF浓缩物的给药
血浆来源的VWF/FVIII浓缩物

IV: 静脉

SC: 皮下

IN: 鼻内

怀孕和VWD

患有VWD的女性怀孕构成特殊的临床挑战,值得简要讨论。由于VWF是一种急性期反应物,因此在正常妊娠期间,该蛋白质的合成在整个怀孕期间都会增加,期末时达到>3.0 U/mL的水平。尽管水平的升高幅度不及正常受试者,但在1型VWD中,该蛋白质的水平通常会升高至正常范围内。为了确保最佳的围产期管理,应在孕晚期测量VWF和FVIII水平,以准备可能的硬膜外麻醉和安全分娩。分娩后,VWF水平迅速下降,必须警告所有患有VWD的女性,在分娩后5-14天之间有发生继发性产后大出血的可能性。

参考文献

1. von Willebrand EA. Hereditar pseudohefiofli. *Finska Lakarsallskapets Handl* 1926; 67:7-112.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69:454-459.
3. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Schults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123:893-898.
4. Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66:743-751.
5. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favalaro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2103-2114.
6. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:157-166.
7. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2008; DOI: 10.1111/ j.1538-7836.2008.03182.x.
8. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5:40-48.
9. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97:1915-1919.
10. Mannucci PM. Desmopressin: A nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med* 1990; 41:55-64.

