



# 什么是抑制物？



**World Federation of Hemophilia**  
(WFH) © 世界血友病联盟 2022 年出版

WFH 鼓励非盈利性血友病/出血性疾病组织出于教育目的翻译与再发布它的出版物。

如欲获得重印、再发布或翻译本出版物的许可，请联系计划与教育部。

本出版物可在 WFH 的网站：[www.wfh.org](http://www.wfh.org) 上以 PDF 文件的形式获得。

也可以从 WFH 网站或下方地址订购其他印刷版本。

**世界血友病联盟**  
1425 René Lévesque Boulevard West  
Suite 1200 Montréal  
Québec H3G 1T7, CANADA

世界血友病联盟不从事医学实践，并且在任何情况下均不向具体个人推荐特定治疗。WFH 不会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出版物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。世界血友病联盟不认可治疗产品或制造商；对产品名称的任何引用都不表示 WFH 的认可。

电话：(514) 875-7944  
传真：(514) 875-8916  
电子邮箱：[wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)

# 目录

什么是抑制物?.....	2	血友病患者 (PWH) 什么时候应该检测抑制物?.....	4
谁有产生抑制物的风险?.....	2	如何诊断抑制物?.....	5
产生抑制物的潜在危险因素有哪些?.....	3	如何治疗有抑制物的血友病患者 (PWH) 的出血?.....	6
抑制物的体征和症状有哪些?.....	4	我们可去除抑制物吗?.....	8

# 什么是抑制物？

当血友病患者 (PWH) 对凝血因子浓缩物 (CFC) 产生免疫反应时, 可能会出现一种严重的并发症, 即抑制物。

免疫系统通过产生阻止潜在外来有害物质侵害的抗体来保护机体。这也就是我们免受细菌、病毒和其他感染源侵害的机制。某些血友病患者的免疫系统可能将浓缩因子中的蛋白质视为外来有害物质而产生反应。在本文发表之时 (2022 年), 尚不清楚上述现象发生的明确原因。机体产生抗 CFC 的抗体。此类抗体称之为**抑制物**, 其通过阻止血凝块形成抑制 CFC 止血。

控制有抑制物血友病患者的出血比无抑制物血友病患者的出血更加困难。因子 VIII (FVIII) 和因子 IX (FIX) 抑制物与更高疾病负荷量有关, 包括增加肌肉骨骼并发症、疼痛、体力限制和治疗挑战的风险。所有这些都可能对血友病患者的机体功能、身体活动能力和生活质量产生影响。

## 谁有产生抑制物的风险？

重度血友病患者比中度或轻度血友病患者更容易产生抑制物, 并且 A 型血友病患者 (缺乏因子 VIII) 比 B 型血友病患者 (缺乏因子 IX) 更容易产生抑制物。

# 产生抑制物的潜在危险因素有哪些？

抑制物产生的风险与 CFC 的首次暴露有关，大多数抑制剂在前 75 次 CFC 暴露时产生且前 20 次暴露产生风险最高。暴露是指在 24 小时内给予 FVIII 和 FIX CFC。抑制物产生的风险与 CFC 的首次暴露有关，因此，早期接受 CFC 治疗的儿童可能在小小年纪产生抑制物。但是，在接受 CFC 治疗的成年人中也可能产生抑制物。这通常是因为漏诊或误诊（常见于发展中国家）。

约有 30% 的 A 型血友病患者将产生抑制物。轻度和中度血友病患者将在 5% 至 10% 时间内产生抑制物，大多数为密集暴露于 CFC（例如术后）的老年患者。大多数情况下低反应抑制物（有关更多信息请参见表 1）。

B 型血友病患者产生抑制物的人数更少（约 5%）。但是，此类抑制物可导致严重的并发症，例如危及生命的过敏反应（过敏性反应）或肾病（肾病综合征）。

A 型和 B 型血友病患者在血友病治疗中心（HTC）接受治疗十分重要，尤其是前 10 至 20 次 CFC 治疗。

可能增加 A 型血友病患者产生抑制物风险的具体因素有：

- 血友病的严重程度
- 抑制物家族史
- 特定基因遗传变异，如因子基因严重缺陷
- 种族
- 高强度 CFC
- CFC 类型（但仍存争议）

# 抑制物的体征和症状有哪些？

抑制物的体征和症状包括：

- CFC 常规剂量下不受控制的出血
- 常规治疗的效果似乎越来越差

依据抑制物体征和症状的诊断应经多次实验室检查确认。有时在某项常规实验室检查中也会发现抑制物。

# 血友病患者 (PWH) 什么时候应该检测抑制物？

血友病患者 (PWH) 应检测抑制物：

- 在开始 CFC 治疗之后, 然后每年一次
- 在开始 CFC 预防治疗之后, 此后定期进行
- 在进行 CFC 密集暴露治疗后 (如 4 周内每日暴露天数达 5 天)
- 进行手术或侵入性操作之前
- 当 CFC 不再止血或不如之前一样有效

对于初诊且正在接受治疗的 A 型或 B 型血友病患者, WFH 建议至少每 6 至 12 个月定期筛选抑制物, 然后每年筛选一次。



根据《WFH 血友病管理指南》第三版建议 8.2.1 和 8.2.5 改编

# 如何诊断抑制物?

当 CFC 对控制出血无效时,通常怀疑存在抑制物,但这应通过血液检查予以确认。可通过 Bethesda 分析或 Nijmegen Bethesda 分析测定抑制物。存在抑制物时,血凝时间延长且凝结不充分。

## 抑制物分类

抑制物以贝塞斯达单位 (BU) 予以测量,个体之间各不相同,且同一个人随时间变化也会有所不同。根据个体免疫系统对 CFC 的反应强烈程度可分为“低反应”或“高反应”。

低反应抑制物是指小于 5.0 BU 的抑制物且经因子治疗后不会增加。而高反应抑制物是指大于或等于 5.0 BU 的抑制物且经因子治疗后会增加。

低反应抑制物趋于不稳定,这说明此类物质可在 6 个月内自行高反应抑制物趋于稳定并受制于**回忆应答**。当血友病患者产生抑制物但停止接受 CFC 时,可能会出现应答反应,且抑制物水平降低(因为没有可反应的 CFC)。如果再次进行测试(但仍然不接受 CFC),已无法再检测到抑制物;但当下次暴露于 CFC 时(如手术中),他们的抑制物水平将得以回升。

表 1 抑制物分类

### 低反应抑制物

从未超过 5 BU 的抑制物

- 抑制物作用弱且**持续时间短**(短暂)。
- 此类抑制物可缓慢中和因子。
- 暴露因子将缓慢触发新的抑制物。

### 高反应抑制物

抑制物滴度至少一次等于或大于 5 BU

- 抑制物作用强且**持续时间长**(持续)。
- 此类抑制物可快速中和因子。
- 反复暴露因子将迅速触发新的抑制物。
- 若避免 CFC 暴露,则水平可能会下降。但给予 CFC 3 至 5 天后,该水平将得以增加。

# 如何治疗有抑制物的血友病患者 (PWH) 的出血？

有抑制物的患者应在 HTC 接受专业技术人员提供的治疗。有多种不同的方式用于处理有抑制物的血友病患者的出血。医护团队筹划治疗时将考虑以下内容：

- 抑制物滴度 (血液中抑制物的含量)
- 对治疗产品的临床反应
- 输液反应史
- 流血的部位、性质和严重程度
- 可在国内销售的产品

对于出现急性出血的有抑制物的 A 型血友病患者，建议根据抑制物的反应高低进行治疗 (请参见表 2)。

非因子替代物 (如 emicizumab) 可作为有抑制物血友病患者的预防性治疗。Emicizumab 仅能用于 A 型血友病患者预防，无论是否有抑制物。不可用于治疗急性出血事件或手术期间。有抑制物的血友病患者使用 emicizumab 时出现突破性出血，应接受 FVIII 或旁路药物治疗出血。





表 2 有抑制物的血友病患者急性出血的治疗选择

血友病 A	
<b>低反应</b> FVIII CFC 替代疗法是急性出血的首选方案。	<b>高反应</b> 旁路药物 (rFVIIa 或 aPCC) 或猪 FVIII 应用于治疗出血。  对于接受 emicizumab 预防的有抑制物的 A 型血友病患者, 治疗出血时, rFVIIa 优于 aPCC。
血友病 B	
<b>低反应</b> FIX CFC 替代疗法可用于急性出血, 但必须予以严密监控。	<b>有过敏反应或预防的高反应或低反应</b> 旁路药物 (rFVIIa) 可用于控制出血。  因 aPCC 含可导致过敏反应、预防和血栓风险的活性 FIX, 则不应予以使用。

aPCC, 活化凝血酶原复合物浓缩物; rFVIIa, 重组活化因子 VII。

# 我们可去除抑制物吗？

抑制物治疗已成为当今血友病护理面临的重大挑战之一。使用称为免疫耐受诱导 (ITI) 的技术可以去除 (消除) 抑制物。然而, 此类疗法需要医学专业人员参与, 费用高、耗时长。

可选择 ITI 疗法去除抑制物。ITI 包括随着时间的推移, 给予有抑制物的血友病患者常规剂量的 CFC (从几个月到几年不等)。持续暴露于 CFC 将耗尽由免疫系统产生的抗体, 并导致免疫系统停止产生抑制物 (下调)。高剂量 CFC 可能加快免疫系统耗尽速度, 且剂量更低、时间更长。

ITI 在重度 A 型血友病患者的有效率为 70% 至 80%, 但在中度或轻度 A 型血友病患者中成功率较低。尽管 ITI 疗法与其应用于 B 型血友病患者相似, 但实际经验有限且成功率较低。

如果有抑制物的血友病患者对 ITI 没有反应, 可选择其他疗法, 如旁路药物和非因子替代疗法, 可用于替代抑制物并有助于防止出血。

**目前, 消除抑制物的最佳途径是采用免疫耐受诱导 (ITI) 疗法。**

选自《WFH 血友病管理指南》第三版原则 1.9

**管理有抑制物的血友病患者时, 纳入持续的患者和家庭照顾者教育及社会心理支持至关重要。临床医生、血友病患者、护理人员和 HTC 小组通过协调护理计划保持良好沟通。监督和及时识别抑制物是预防和管理抑制物的重要组成部分。抑制物治疗和管理是综合护理的关键组成部分。**

来源: WFH 血友病管理指南 第 3 版 (2020 年)。有关抑制物的更多详细信息, 请访问 <https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/> 参阅指南



1425 René Lévesque Boulevard West  
Suite 1200 Montréal  
Québec H3G 1T7, CANADA  
电话: (514) 875-7944  
传真: (514) 875-8916  
电子邮箱: wfh@wfh.org

[www.wfh.org](http://www.wfh.org)

