

携帶者和女性 血友病患者



WFH

50

YEARS OF ADVANCING
TREATMENT FOR ALL

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
Federación Mundial de Hemofilia

世界血友病联盟 (WFH) 出版
© 世界血友病联盟, 2012 年

本出版物由世界血友病联盟编写, 并经血管性血友病及罕见出血性疾病委员会与医学顾问委员会的成员审阅。世界血友病联盟 (WFH) 衷心感谢魁星女士(Ms Kuixing Li)对中文译稿的审阅。

WFH 鼓励血友病/出血性疾病非营利性组织分发WFH的出版物用于教育目的。

如需获得翻印、再分发或翻译本出版物的许可, 请通过下列地址联系联络部。

世界血友病联盟
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA

电话: (514) 875-7944
传真: (514) 875-8916
电子邮件: wfh@wfh.org

世界血友病联盟不从事医学实践活动, 而且无论何种情况都不会为具体的个人推荐特定的治疗。世界血友病联盟从未明示或暗示本出版物中的药物剂量或其他治疗建议是正确的。因此, 在使用本出版中提及的任何药物以前, 强烈建议个人应寻求医疗顾问的建议和/或参阅制药公司提供的纸质用法说明书。世界血友病联盟不推荐特定的治疗产品或制造商; 如本出版物提及某个产品名称, 并不代表WFH推荐该产品。

目录

目录.....	1
前言.....	3
什么是血友病?	3
血友病的遗传学和遗传.....	4
定义和术语.....	5
出血症状.....	6
手术或创伤后的出血	7
月经过多.....	7
痛经和经间疼痛.....	7
围绝经期出血.....	7
其他妇科问题.....	8
携带者诊断.....	8
实验室检查.....	9
应该在何时测试?	10
计划生育和妊娠.....	11
避孕选择.....	11
产前诊断.....	12
怀孕期间应采取哪些预防措施?	14
生产和分娩: 顾及母子.....	15
产后护理.....	15
出血的治疗.....	16
心理问题和生活质量.....	18

前言

血友病是一种比较罕见的出血性疾病。多年来，人们以为只有男性才可能出现血友病的症状，“携带”血友病基因的女性不会出现症状。

如今我们知道，很多携带者都经历着血友病的症状。随着我们对疾病了解的增多，我们也更了解女性受疾病影响的原因和方式。一些女性伴有这些症状多年却没有被诊断出来，甚至没有被怀疑过有出血性疾病。通过教育和宣传，世界血友病联盟正在努力弥补护理上的这一差距。

什么是血友病？

血友病是一种出血性疾病。血友病患者出血时间比正常人长，这是因为他们的血液中含有的凝血因子不足。凝血因子是血液中帮助控制出血的蛋白质。

血友病有两种类型：血友病A和血友病B。血友病A较为常见；血友病A患者的凝血因子VIII（凝血因子8）不足。血友病B患者的凝血因子IX（凝血因子9）不足。

血友病通常是遗传性的，这意味着它是通过父母的基因由双亲传给子女。基因携带身体细胞发育方式的讯息。例如，基因确定一个人的头发和眼睛的颜色。在血友病患者中，导致产生凝血因子的基因发生了突变或变化。因此，他们的身体将不会产生任何凝血因子或产生的凝血因子不能正常工作。

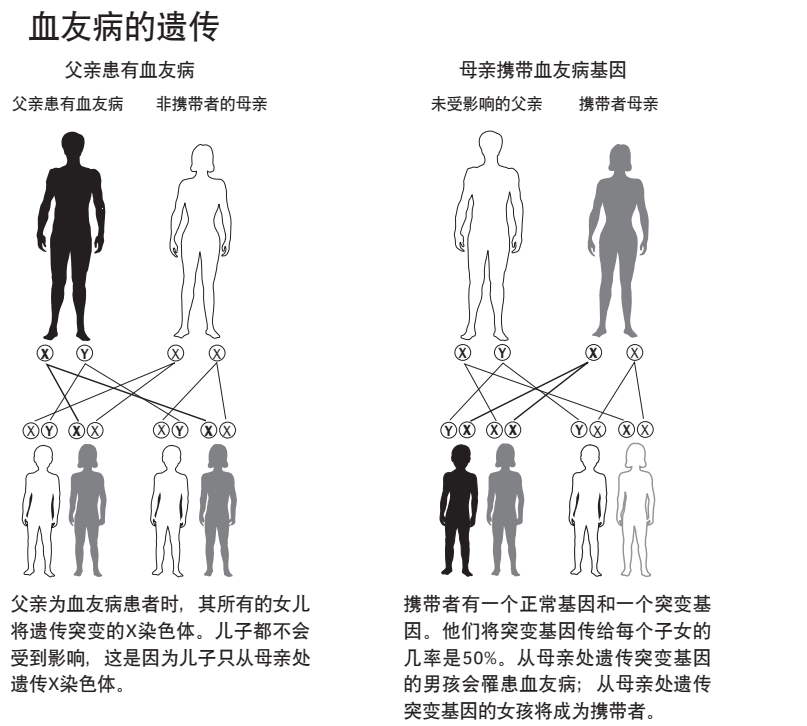
大约有30%的患者没有血友病家族病史；它是由个人基因中的新变化所致。这称作偶发性血友病。

血友病的遗传学和遗传

基因包裹在身体细胞被称为染色体的这一结构中。血友病的相关基因位于“X”染色体上。

X染色体也称为“性染色体”，因为它在确定一个人是男性还是女性中起了重要作用。男性有一条从母亲处遗传的X染色体，一条从父亲处遗传的Y染色体。女性有两条X染色体：分别来自父母。

如果某个男性从母亲处遗传的X染色体有突变或变化的基因，则会患上血友病。如果某个女性从父母任一方遗传了复制的突变基因，则认为其“携带”血友病基因，因此被称为“携带者”。换句话说，她有一个正常基因和一个突变基因。



在父亲患血友病而母亲是携带者的罕见情况下，女性可遗传两个突变基因。

里昂化作用

在女人身体的每个细胞中，两个X染色体中的其中一个被关闭或“被抑制”。这个过程称为“里昂化作用”，是以最先描述这一过程的玛丽里昂(Mary Lyon)命名。里昂化作用是一个我们还没有完全清楚的随机过程。

如果被关闭的染色体有突变基因，则细胞会产生凝血因子。如果带正常基因的染色体被关闭，则细胞不会产生凝血因子，或其产生的凝血因子不能正常工作。

血友病携带者平均有50%左右的正常凝血因子，这是因为其一半左右的细胞将有关闭的“好”基因。有些携带者的凝血因子水平要低得多，这是因为有更多的带正常基因的X染色体被关闭。

定义和术语

血友病有三种严重程度：轻度、中度和重度。血友病的严重程度取决于患者血液中凝血因子的含量。

轻度血友病	5%-40% 正常量的凝血因子
中度血友病	1%-5% 正常量的凝血因子
重度血友病	少于 1% 正常量的凝血因子

任何5-40%正常量凝血因子者（男性或女性）有轻度血友病。

任何有1-5%正常量凝血因子者有中度血友病。

任何有低于1%正常量凝血因子者有重度血友病。

凝血因子不到正常水平的40%的女性与同等水平凝血因子的男性没有什么不同-她患有血友病。

有些携带者尽管凝血因子水平高于40%也有血友病的症状。有40-60%正常量凝血因子且出现异常出血的女性称为有症状的携带者。

出血症状

三分之一左右的携带者凝血因子水平低于正常水平的60%，可能会出现异常出血。在多数情况下，携带者出现与轻度血友病男性相似的症状以及女性的一些特定症状（如：月经期延长或量多）。

有症状的携带者和女性血友病患者

- 可能更容易擦伤；
- 手术后出血时间可能延长；
- 创伤后可能出现严重的出血；
- 月经期经常出血量更多和时间更长（月经过多），更可能需要铁强化剂或接受子宫切除术；以及
- 分娩后更可能出现产后出血。

手术或创伤后的出血

研究表明，女性最常出现的症状是手术（如：拔牙或扁桃体切除术）后出血时间延长。他们也有事故或受伤后严重出血的风险。

月经过多

凝血因子水平低的携带者月经出血量增多或出血时间延长（月经过多）的风险更大。女孩开始月经时可能出血量特别大。失血过多后血液中铁含量较低，可导致贫血，使人虚弱和疲劳。

痛经和经间疼痛

有出血性疾病的女性在月经期更容易出现疼痛（痛经）。他们也可能在排卵期体内有少量出血，这可能导致腹部和盆腔疼痛（称为Mittelschmerz，此德语的意思是“经间疼痛”）。这种出血可能是严重甚至危及生命的（尤其是凝血因子水平非常低的携带者），可能需要紧急治疗。

围绝经期出血

绝经是女性月经期永久停止的时间。围绝经期是绝经前激素处于“过渡期”的3-10年的一段时期。月经出血量大和不规则出血在接近绝经期的所有女性中更为常见。在这一人生阶段，妇科疾病（如：子宫肌瘤、息肉等）也较为常见。血友病携带者有出现更严重的出血症状的风险，并可能需要治疗。

其他妇科问题

在排卵过程中，女性可能出现单纯性（也称为功能性）卵巢囊肿。这些囊肿通常较小，不会造成任何问题，并且会自动消失。对于血友病携带者，血流入这些单纯性囊肿之后成为“出血性”卵巢囊肿的风险似乎更大。出血性卵巢囊肿可引起剧烈疼痛，并可能需要紧急医疗干预。

有些携带者也患有子宫内膜异位症，这是一种非常疼痛的疾病，是子宫内膜组织（子宫内衬组织）出现在腹部或身体的其他部位。尽管我们尚不清楚子宫内膜异位症的成因，但是月经出血量大的女性罹患该疾病的风险更大。

携带者诊断

携带者有两种类型：肯定携带者和可能携带者。肯定携带者必然有血友病基因，这些基因是由父亲处遗传。肯定携带者可以通过了解详细家族病史（称为家族病史谱）而确定。

肯定携带者为：

- 男性血友病患者的所有女儿；
- 有一个儿子为血友病患者的母亲，且至少有一个其他家庭成员为血友病患者（弟弟/哥哥或表弟/表哥、外公、叔叔、侄子/外甥或表弟/表哥或堂兄/堂弟）；
- 有一个儿子为血友病患者的母亲，并且有一个其他家庭成员为血友病基因携带者（母亲、表姐妹或姐妹、外祖母、阿姨/婶婶、侄女/外甥女或表姐妹或堂姐妹）；
- 有至少两个儿子为血友病患者的母亲。

可能携带者为：

- 携带者的所有女儿；
- 有一个儿子为血友病患者的母亲，但是没有其他家庭成员为血友病患者或携带者；
- 携带者的姐妹、母亲、外祖母、姨妈、侄女/外甥女、和堂姐妹/表姐妹。

许多携带者甚至是肯定携带者都并不知晓她们的状况。

实验室检查

有两种实验室检查可检测血友病携带者：凝血因子分析和遗传学检查。

凝血因子分析用于测定一个人血液中凝血因子的量。虽然这一信息很有用，但是有些携带者有正常的凝血因子水平。因此，这一检查可能为其实是携带者的女性带来虚假的安心或不正确的信息，不能用于确认某位女性是否为血友病携带者。

家庭成员之间的凝血因子水平可能有显著差异。例如，凝血因子水平非常低的女性可能某个女儿的凝血因子水平接近正常。因此，家庭中每位已知或可疑携带者都应进行凝血因子分析。

压力、炎症、感染、某些药物、避孕药和怀孕都可能导致凝血因子VIII水平升高，从而影响检查结果。凝血因子VIII水平也往往随年龄增长而升高。

突变分析等遗传学检查直接寻找导致血友病的突变基因。这是唯一一种可以绝对确诊女性携带者的方法。从这些检查中获得的信息对其他家庭成员也有更大的启示作用。然而，遗传学检查价格昂贵，可能不是所有的医疗中心都提供。

应该在何时测试？

携带者的诊断测试是一个复杂的问题。虽然出于安全原因，了解可疑携带者的凝血因子水平很重要，但是，遗传学检测也带来了许多伦理和文化问题。

因为携带者在创伤、拔牙或其他外科手术后有出血的风险，所以一种很好的做法是测定所有可疑或已知携带者的凝血因子水平，这样在凝血因子水平低的时候可以采取额外的预防措施。然而，单靠凝血因子水平无法确认女性的携带者身份。

是否进行遗传学测试由家庭的观念和文化背景来决定，也取决于该测试的可及性和/或监管机构（即政府、保险提供者）是否允许。在有些国家，只有女性自己才能决定是否同意进行遗传学测试——父母不能为她决定。

可在孩子达到知情同意年龄前进行遗传学检测的一些地方，家庭成员往往很难决定何时进行携带者测试。很多人不知道是在自己的女儿小时候为她们进行测试，特别是在开始月经来潮之前进行测试，还是等待她们成年之后再自己决定。在可能的情况下，应该在可疑携带者怀孕之前进行测试。

作为一种否认形式有些家庭延迟测试，或者为了防止孩子和他们自己听到他们所认为的坏消息。文化问题（如包办婚姻）或自己的女儿有可能生出一个患病的孩子，都可能阻止有些家庭让自己的女儿测试。其他人进行常规测试，认为是理所当然的事，让孩子在知道自己携带者身份的情况下成长。早知道他们的携带者身份也可以帮助女孩们逐渐接受自己是携带者这一复杂现实情况。

在作出决定之前，家长应考虑他们的女儿是否做好准备来接受他们是潜在携带者的消息。年龄、情绪成熟度以及对于该消息的理解和兴趣水平都是需要考虑的事情。如果一个女孩看到有家庭成员因为血友病而痛苦，或者，如果她并不确定

自己是否为携带者，她的焦虑程度可能会更高。对需要特别照顾的兄弟的愤怒感或害怕自己有一个患病的孩子都是正常而常见的反应。

在所有的情况下，家人应当咨询血友病治疗中心的专家或遗传学顾问，这些人在决定的过程中可提供帮助并在必要时提供后续辅导。

计划生育和妊娠

携带者在计划怀孕之前应尽早接受遗传咨询，了解生育患病孩子的风险，如果怀疑自己怀孕应立即看产科医生。产科医生应密切配合血友病治疗中心的工作人员，在患者怀孕和分娩期间为其提供最好的医护服务，并尽量减少母亲和新生儿发生潜在的并发症。

在怀孕前，携带者需要了解以下方面的明确而又准确的信息：

- 将血友病传给孩子的几率。血友病携带者将该疾病传给子女的几率是50%；
- 遗传血友病对女孩和男孩的后果；
- 如何治疗血友病、当地可提供哪些护理、费用多少；
- 应如何管理妊娠、生产以降低母亲和新生儿的风险；
- 避孕和产前诊断的备选方案。

避孕选择

有些人接受有一个血友病患儿的可能性。有些国家能够以安全的凝血因子浓缩剂提供优质的医疗护理，在这些国家，血友病常被视为一种可管理的疾病。在一些人们无法获得适当的护理的地方，这是一个更为艰难的决定。有些家庭选择收

养或领养孩子，或使用其他避孕方法（参见下页的表格），以消除生育患病孩子的风险。然而，这些选择并不总是可行或因宗教、伦理、经济或文化方面的原因而让人无法接受。

产前诊断

自然受孕的夫妇可能想在孩子出生之前知道孩子是否受到血友病的影响。

明确的产前诊断只能是无创手术，如：羊膜穿刺或绒毛取样（见下文）。有些中心仅对那些计划在发现胎儿有血友病的情况下选择终止妊娠的夫妻提供这些手术。终止妊娠是非常艰难的决定，可能会因宗教、伦理或文化原因而让人无法接受。

产前诊断方法

绒毛膜绒毛取样（CVS）：在局部麻醉和超声引导下，将细针穿过腹部或经母体阴道插入一根细导管从胎盘采集绒毛膜绒毛细胞样本。这些细胞中含有与胎儿相同的遗传信息，并且可用于确定胎儿是否受血友病影响。

该手术在妊娠早期（11至14周）进行。CVS是使用最广泛的诊断血友病和其它遗传性出血性疾病的产前诊断方法。

羊膜穿刺术：使用一根细针通过腹部插入子宫取出少量羊水。羊膜穿刺术在超声引导下进行，时间为妊娠第15周至第20周之间。

羊水含有胎儿的细胞，可以分析检测血友病。

CVS或羊膜穿刺术相关的流产风险达1%。

胎儿性别鉴定

胎儿性别鉴定（即查明宝宝是男孩还是女孩）是一个相对简单的操作程序。了解胎儿的性别并不会让你获悉其是否受血友病的影响，但确实提供有用的信息。

血友病携带者的受孕选择

手术	如何进行	考虑事项
胚胎植入前遗传学诊断 (PGD) 的体外受精 (IVF)	在实验室取出女性的卵子并其伴侣的精子使之受精。这称作体外受精 (IVF)。 当胚胎处于发育早期时，检查确定胚胎是否携带突变的血友病基因。只有那些不含有突变基因的胚胎被植入到母体子宫内。	该手术价格昂贵，世界上很多地方无法提供该手术。 每个周期体外受精怀孕成功率大约为30%。 仍推荐进行CVS或羊膜穿刺术以确认胎儿没有携带突变基因。
捐赠卵子的体外受精	使用有生育能力的非血友病携带者女性捐赠的卵子可确保小孩不会有从母亲处遗传血友病基因的风险。	同样，IVF价格昂贵，每个周期怀孕成功率大约为30%。捐赠者年轻的话成功率最高。
精子分选	只使用携带X染色体的精子。这将确保生出女孩。	女孩可能仍然遗传突变基因并成为血友病携带者。她可能出现出血症状，可能将突变基因传给其子女。 这种方法只在专门的中心作为研究工具提供，仍在评估中。

资料来源：改编自加拿大血友病协会的《血友病携带者的所有相关事项》。

如果胎儿是男孩，家长希望知道他是否受血友病影响，可向其推荐CVS或羊膜穿刺术。如果携带者选择不进行CVS或羊膜穿刺术，或如果无法采用这些检查，医生应对生产和分娩进行计划，以最大限度地减少男胎儿的出血机会（参阅“生产和分娩：关于母亲和孩子的考虑事项”）。

如果胎儿是女孩，则没有必要进行产前诊断，因为即使女孩为携带者，在生产和分娩过程中女孩出血的风险也会非常小。

鉴定胎儿性别有两种方式：

- 母体血浆胎儿性别鉴定法：在妊娠的第8周抽取母亲的血液样本。从母体血液中的胎儿遗传物质可以鉴定性别。该操作程序可在怀孕的头三个月进行，但只能由专业机构进行。
- 超声扫描法：从妊娠第15周开始，胎儿的性别就可通过超声法准确鉴定。在此孕龄时，羊膜穿刺术是确定男性胎儿是否受血友病影响的首选方法。

怀孕期间应采取哪些预防措施？

大多数携带者都可正常怀孕而不出现任何出血并发症。凝血因子VIII水平在怀孕期间显著增加，这降低了血友病A携带者的出血风险。但是，凝血因子IX水平通常不会发生显著变化。血友病携带者流产的风险似乎并不更高。

应在妊娠晚期测试凝血因子水平，此时，因子水平最高。如果凝血因子水平低，在生产时应采取预防措施以降低失血过多的风险。

产科医生应与血友病治疗中心的工作人员密切合作，以确保妥善管理携带者的妊娠期。

生产和分娩：顾及母子

分娩计划取决于母亲以及可能受血友病影响的儿童的需要。

在分娩过程中很难测定凝血因子水平，所以可在妊娠晚期进行测试。如果凝血因子水平低，在生产时可进行治疗以降低分娩期间和之后失血过多的风险。凝血因子水平也可以判断一位女性是否可以接受局部麻醉（硬膜外麻醉）。

受影响的男婴儿头部出血的风险更高，尤其在生产和分娩时间延长或有并发症时更是如此。携带者可进行阴道分娩，但应避免长时间生产，应以创伤最小的方式分娩。应尽可能避免侵入性监测技术，如：胎儿头皮电极和胎儿血液采样。也应避免通过真空吸出方式（真空吸盘）和产钳分娩。

一旦胎儿分娩后，应立即收集脐带血样，测定凝血因子水平。在得知验血结果之前应避免对婴儿进行肌肉组织注射和其他外科手术，如：包皮环切术。

产后护理

分娩后，携带者的循环系统凝血因子回落至孕前水平，此时出血几率最高。

产后出血(PPH)是导致产妇死亡和残疾的一个重要原因，特别是在世界的有些地方。因此，血友病携带者（特别是有症状的血友病携带者和女性血友病患者）应在血友病团队的密切协作下在产科病房接受护理。

为了降低产后出血的风险，可以采取某些预防措施：可给予促子宫收缩的药物，应通过控制脐带牵引出胎盘。这称为胎盘娩出的“积极管理”，实践证明可显著降低产后出血的风险。

携带者分娩后6周内存在产后出血的风险，如果在此期间出血过多，应立即看医生。治疗可作为一种预防性措施，尤其是对于凝血因子水平低的携带者。

出血的治疗

有症状的血友病携带者和女性血友病患者通常不会每天都有症状。但是，她们在事故或医疗干预后出血时间可能延长。发生这种情况时，必须用治疗男性血友病患者同样的方式治疗她们。

去氨加压素

去氨加压素是一种合成激素，可在紧急情况下或手术过程中帮助控制出血。去氨加压素可静脉注射、皮下给药，也可作为经鼻喷雾剂给药。

去氨加压素并不适用于每位携带者。凝血因子水平低于50%的所有血友病A携带者在需要使用药物前应测试药物反应。去氨加压素对血友病B携带者无效，因为它不会提高凝血因子IX的水平。

在某些情况下不得使用去氨加压素，例如，有头部外伤时以及有心脏问题风险的女性。医生在开处方前应熟悉药物及其使用方法。

凝血因子浓缩剂

对于去氨加压素无效或不推荐使用去氨加压素的携带者，在严重出血的风险很高时（如手术前或手术过程中）可能有必要输注凝血因子浓缩剂。

抗纤维蛋白溶解药物

抗纤维蛋白溶解药物氨甲环酸和氨基己酸用于阻止血块在某些身体部位（如口腔和子宫）中裂解。这些药物可用于控制月经出血量大，并可在小型外科手术和牙科手术期间使用。

激素治疗

激素治疗可用于协助控制月经出血过多。这种治疗包括激素避孕药（可口服、作为皮肤贴片或经阴道使用）和左炔诺孕酮宫内缓释设备/系统（IUD或IUS）的联合治疗。

月经过多的手术治疗选择

有些女性即使使用了这些药物月经出血量仍然很大。虽然手术总是涉及一些风险，但是在罕见的情况下才需要考虑。

子宫（或子宫内膜）消融

在此手术中，子宫的内膜（子宫内膜，在月经期间脱落）被永久损坏。手术经阴道实施，因此，无需切开某个部位。虽然该手术对减少月经量相当有效，但是也降低女性的受孕能力，干扰正常妊娠。因此，对于想生孩子的女性不推荐该方法。

子宫切除术

子宫切除术是指完全切除子宫，使月经永久停止。有时，子宫和输卵管也被切除。接受了子宫切除术的女性再也不能生育孩子。

心理问题和生活质量

身为血友病携带者对女性的健康及其学业、职业和社会生活可产生重大影响。

月经出血量过多或经期延长对于年轻女孩可能特别艰难，这可能使其孤立于自己的家人和朋友之外、缺课，或由于疼痛、不适或害怕弄脏衣服而不参加社交活动。如果因月经出血量大而出现令人羞耻或尴尬的情况，这会对女孩的自我形象和自信心产生负面影响。

许多携带者并没有意识到他们的异常症状，没有征求医生的意见。即使他们意识到了，护理人员并不总是充分了解有关出血性疾病的信息，可能会忽视正确的诊断。此外，世界各地许多国家都缺乏女性医疗保健。文化禁忌和障碍妨碍女性寻求帮助，特别是对月经问题的帮助。

月经出血量大和时间延长以及经痛会影响女人的性欲，并可能造成婚姻问题。女性也可能因大量出血需要每月请假，这可能影响他们的职业选择或职业成功。

和有遗传遗传性疾病风险的其他人一样，很多血友病携带者感到内疚。她们可能觉得自己不应该有孩子，因为可能会遗传出血性疾病或有一个必须接着面对这一可能性的女儿。

因为男性或其家人可能无法接受有一个受血友病影响的孩子风险，婚姻的前景可能受到影响。如果他们生育了血友病患者，孩子的需要可能会对所有家庭成员造成压力，包括兄弟姊妹。

许多血友病治疗中心可为携带者提供技术精湛、反应敏感的咨询。那里的专业人士可以提供信息和支持，让女性克服这些复杂的感觉，并让女性控制自己的病情并倡导正确的治

疗。通过血友病治疗中心或当地患者组织为面临相同问题的其他女性建立一个支持网络，这可以让她们从中得到巨大的安慰。

有关女性出血疾病的更多详细信息，请访问世界血友病联盟网站www.wfh.org



WFH

50

YEARS OF ADVANCING
TREATMENT FOR ALL

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
Federación Mundial de Hemofilia

1425 René-Lévesque Blvd. W.,
Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA

电话: (514) 875-7944
传真: (514) 875-8916
电子邮件: wfh@wfh.org
www.wfh.org