

血友病及因子 缺乏症 PDF转换可能丢失图片或格式，建议  
阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/307/2021\\_2022\\_\\_E8\\_A1\\_80\\_E5\\_8F\\_8B\\_E7\\_97\\_85\\_E5\\_c22\\_307537.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/307/2021_2022__E8_A1_80_E5_8F_8B_E7_97_85_E5_c22_307537.htm) 名称血友病及因子

缺乏症所属科室血液内科病理血友病A及B均为伴性隐性遗传。

C的减少或缺乏是血友病的发病原因，因子 C的合成基因位于X染色体，以Xh表示，对 C起多聚及调节作用。本病男性患者的基因型为XhY，表现为血友病。女性杂合子为血友病A或B的基因携带者xhx，仅传递疾病，其表现型正常，现知女性传递者 C活性也较低约为20%~70%（正常人因子活性为50%~150%）。一个携带血友病A或B基因的女性与正常男性结婚时，其儿子有半数发病，女儿也有半数为携带者。男性患者与正常女性结婚，其女儿均是携带者，儿子则全部健康。本病家系调查中，有1/3无家族史，这可能是由于患者的母亲或更早的祖辈的X染色体突变所致。

本病患者病情轻重在不同家族中表现不同，但在同一家族中缺乏因子活性程度大致相同。因子缺乏症为常染色体显性或不完全隐性遗传。男女均可患病及传递疾病。现已知第

因子是一种复合物，由因子抗原部分（R Ag），血管性假血友病因子（VW因子）与因子活性部分（促凝成分）所组成。血友病A的病人血浆中有同正常人第因子分子量相似、抗原性和亚分子结构也相似的物质，只是缺乏促凝成分或具有异常的促凝成分。这是由于患者X染色体上的基因缺陷，可为基因点突变、小范围的基因的缺失或基因调控区的缺陷，使其不能产生正常促凝成分或产生了异常的促凝成分之故。国外有人用同种或自家的抗因子的抗体（是

一种直接对抗促凝成分的抗体)，把血友病A又分为血友病A(+)和血友病A(-)。血友病A(+)可以中和抗因子自身或同种抗体，表明有与正常人相似的促凝成分存在，但无凝血活性，故可能是一种异常的促凝成分；此类约占血友病A的10%~15%。血友病A(-)不能中和抗因子自身或同种抗体，表明无促凝成分存在，亦无凝血活性。因子Ⅱ、Ⅴ及Ⅷ为凝血活酶生成所必需，缺乏这些因子，凝血活酶形成减少，使内源性凝血系统发生障碍而引起出血。因子Ⅱ主要在肝内合成，是一种水溶性球蛋白，也有20%在肝外如脾、肾及单核-巨噬细胞组织中合成。因子ⅡC的性质甚不稳定，在37℃储存24小时后，活性丧失一半。因子Ⅱ和Ⅴ也在肝内合成，存在于正常人的血液中。因子Ⅱ的合成需要有维生素K参与。临床表现出血症状为本病主要的表现。终身有稍微损伤或手术后长时间出血的倾向。出血的程度与患者血浆中因子活性水平有关。根据出血轻重与血浆中凝血因子活性的水平，将本病分为四型：重型病例，血浆中因子活性<1%，常在2岁以前就出血，甚至结扎脐带时出血不止。患者出血部位多且严重，常有皮下、肌肉及关节等部位的反复出血，关节内血肿畸形多见。中间型，因子活性为1%~5%，起病在童年时期以后，以皮下及肌肉出血居多，亦有关节出血，但反复次数较少，严重程度也轻于重型。轻型病例，因子活性为5%~25%，出血多在青年期，由于运动、拔牙或外科手术后出血不止而被发现，出血稍微，可以正常生活，参加运动，偶然发生关节血肿。亚临床型，只有大手术后才发生出血，实验室检查可以证实为本病，因子活性为25%~40%。一般而言，凡出血症状出现越早，病情

越重，随年龄的增长，出血症状可逐渐减轻，有时可出现无出血症状的缓解期。出血可在创伤后数小时或数天后发生，也可在创伤或手术后即渗血不止；单纯的皮肤出血点极少见，多为淤斑、皮下血肿，且多位于较深的组织，这是血友病等凝血因子缺乏所致出血的一个特点。深部组织内严重出血，可形成血肿，并压迫四周血管发生坏疽，压迫神经可产生疼痛、麻痹等症状。口腔、喉、舌或颈部的严重出血甚为危险可引起窒息。腹腔内及腹膜后出血、甚至腹壁肌层出血，有腹痛。消化道出血表现为呕血、便血及黑粪。泌尿道出血发生血尿，如有输尿管血块形成可产生肾绞痛。颅内出血及硬脊膜下血肿不常见，多发生于外伤后，病死率高。粗针肌肉注射可引起难以制止的出血和血肿，应当避免。但静脉穿刺后加压一定时间，不致发生出血。关节积血在本病症状中最具特征性，几乎见于所有严重病例，可为自发性，有反复发生。常累及负荷较重或活动较多的大关节，如膝、踝、肘、肩、腕、髋关节等。在急性关节出血后，发生红、肿、痛、热，并可有肌肉痉挛、活动受阻，易误为急性炎症。部分病例关节出血可被完全吸收，恢复正常。但多数病例因反复出血，以致血液不能被完全吸收，刺激关节组织发生慢性炎症，引起滑膜增厚，关节囊纤维增殖，软骨变性及坏死，最后导致关节僵硬、畸形及挛缩。四周肌肉萎缩而使功能丧失。因子Ⅰ缺乏症及因子Ⅱ缺乏症皆具有上述类似的典型出血症状。因子Ⅲ缺乏症症状轻，有时仅在手术、拔牙或损伤后出血。血友病传递者一般无临床症状，但拔牙后，较正常人轻易出血。检查（一）血小板计数正常，束臂试验阴性，出血时间正常，血块回缩正常；凝血酶原时间正常，凝血酶时

间正常，纤维蛋白原定量正常。（二）凝血时间延长为本病的特征，但仅在因子活性低于1%~2%时才延长，轻型病例可正常。（三）凝血酶原消耗试验较凝血时间敏感，但敏感度不如部分凝血活酶时间。部分轻型病例可正常。（四）白陶土部分凝血活酶时间敏感度较高，是目前本病最简便实用的过筛试验。当因子、的活性30%时，即可延长，可以检测轻型病例，临床上已基本上取代凝血活酶生成试验（Biggs法）。（五）凝血活酶生成试验是一项敏感的检查方法，有助于诊断轻型病例，但操作方法较复杂，目前已少用。简易凝血活酶生成试验，方法简单，也用于本病的诊断。结合纠正试验可以鉴别血友病的类型。（六）纠正试验用于鉴别各类血友病。如凝血酶原消耗及凝血活酶生成试验不正常时，可作纠正试验。正常血浆经硫酸钡吸附后，尚含有因子、；正常血清中含有、。因此假如患者血浆的部分凝血活酶时间仅被正常硫酸钡吸附血浆纠正时，为因子缺乏症；仅被正常血清纠正时，为因子缺乏症；如二者皆可纠正，则为因子缺乏症。可将三者加以鉴别。（七）因子、活性测定，采用凝血酶原时间一期法，将已知有关因子缺乏的血浆作为基质血浆，加入兔脑浸出液、白陶土悬液、氯化钙及不同稀释度血浆或血清后，按凝固时间制成有关因子活性曲线后，对受检标本进行换算。（八）因子R Ag的测定，采用不同的免疫学方法测定，血友病甲患者血浆中含量，正常或增高。（九）CAg的测定，在血友病甲患者中，血浆CAg与C平行减少。（十）血友病A携带者及胎儿期的诊断和遗传咨询 大多数血友病A携带者血浆中因子C的水平仅为正常妇女平均值的50%。近年

来，大多数人认为检测  $C/R$  Ag 的意义较大，约70%~98%的携带者比值小于正常。在妊娠第8~12孕周，通过胎儿镜羊膜穿刺或拔毛取样，用放射免疫微量法测定  $R$  Ag 及  $C$ ，可在产前诊断胎儿是否患血友病，以便考虑中止妊娠问题。近年来基因诊断技术的开展，目前已应用于对传递者及产前的检查。基因诊断方法有DNA重组技术检测及限制性内切酶片段长度多态性（RFLP）分析等技术。诊断血友病必须与血管性血友病区别。后者出血时间延长、阿斯匹林耐量试验阳性，血小板粘附率降低，对瑞斯托霉素血小板无聚集反应，血浆中因子  $C/R$  Ag 的比例增高或正常，血浆中VWF因子缺乏或减少，而血友病A除  $C$  和  $C/R$  Ag 比例降低外，其他实验室检查均正常。血管性血友病为常染色体显性遗传，家系调查也有助于区别。本病也需与循环中抗凝物质增多加以区别，后者的部分凝血活酶时间不能用少量正常血浆纠正。获得性第Ⅲ因子减少常见于甲亢、弥散性血管内凝血等疾病，以往无出血史，无家族史，两性均可发病；临床伴有原发性疾病症状和体征，凝血因子的减少除第Ⅲ因子外尚有其它因子不足，不难与血友病A鉴别。

治疗（一）局部止血疗法 伤口小者局部加压5分钟以上；伤口大者，用纱布或棉球蘸正常人血浆或凝血酶敷于伤口，加压包扎。关节腔内出血时应减少活动，局部冷敷，当肿胀不再继续加重时改为热敷。（二）替代疗法 是治疗血友病的有效治疗方法，目的是将患者血浆因子水平提高到止血水平。

1. 输血浆 为轻型血友病A、B的首选治疗方法。输入1000ml新鲜血浆可使因子Ⅲ的含量提高至正常的20%~25%。由于因子Ⅲ在室温下不稳定，在ACD保养液中易丧失。

库血经24小时第Ⅷ因子即减少50%，故新鲜血液或血浆应于采血后6小时内输入。Ⅷ因子在体内的半衰期为8~12小时，故要保持体内Ⅷ因子在一定的水平，需每8~12小时再输1次，剂量为首次的1/2~2/3量。患者需要提高第Ⅷ因子的量和维持时间视个人出血轻重、部位和止血目的而定。一般闭合性血肿或关节出血，一次输入Ⅷ因子使浓度达10%~20%即可止血（约合新鲜血10~20ml/kg，冰冻血浆5~10ml），开放性出血如舌唇咬伤或外伤，首次输血应使血浆因子提高至20%，若进行手术，血浆浓度应提高至30%以上，术后维持7~10天。血友病B患者可采用储存血浆治疗（以五天内为宜）。

2. 冷沉淀物 冰冻（-20℃）冷沉淀制剂（cryoprecipitate）中，每袋含Ⅷ因子的活性平均为100u，可使体内Ⅷ因子的血浆浓度提高到正常的50%以上。具有效力大而容量小的优点。且第Ⅷ因子可保存25天以上。

3. Ⅷ因子浓缩剂 为冻干制品，每单位Ⅷ因子活性相当于1ml正常人新鲜血浆内平均的活性。每瓶内含200u，每公斤体重注入1u的Ⅷ因子，可使体内Ⅷ因子的活性升高2%，但注入每1uⅧ因子仅提高活性0.5%~1%。Ⅷ因子及Ⅸ因子在循环中的半衰期短，必须每12小时补充一次，以维持较高因子水平，控制出血。在轻度、中度及重度出血时所需剂量及用法见表20-33。

4. 凝血酶原复合物（PPSB）每瓶200u，相当于200ml血浆中含有Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子，适用于血友病B。

（三）DDAVP（1-去氨基-8-右旋-精氨酸加压素，1-desamino-8-D-arginine vasopressin）是一种人工合成的抗利尿激素的同类物质，有抗利尿作用及增加血浆内Ⅷ因子水平的作用，静脉注射后可使ⅧC及ⅧR Ag增加2~3倍。适用于轻型血友病和血友病传递者。每次剂量为0.3~0

. 5mu.g/ml) 以提高因子 的活性水平。副作用包括暂时性面部潮红及水滞留。

(四) 其他药物治疗

1. 抑制纤维蛋白溶解药物 可保护已形成的血凝块不溶解，与替代疗法同时合用，可减少输血或因子 的量。常用药物有：6-氨基己酸0.1g/kg，口服，每日3~4次，或4~6g溶于100ml 15%葡萄糖液或盐水中静滴，半小时内滴完；止血环酸250mg，口服，每日3~4次或250~500mg，天天1~2次静滴。肾出血不宜应用，以免造成梗阻。
2. 达那唑 (danazol, 炔羟雄烯异唑) 是一种合成的雄性同化激素。每日400~600mg，可提高 因子活性水平，减少出血。
3. 女性避孕药 复方炔诺酮，每日1mg，连用1~2个月，可提高 因子浓度，对血尿、深部组织血肿有一定疗效。
4. 肾上腺皮质激素 对控制血尿，加速急性关节积血的吸收，减少局部炎症反应均有一定的疗效。

(五) 对有抗因子 抗体患者的治疗 每日或反复输注凝血因子后几周至几个月可产生抗体或抑制物，此种情况约占6%~20%，该抗体属于IgG，有使第 因子完全灭活或部分灭活的作用，因此患者对原来凝血因子用量失效，要加大剂量才可能有效，可试用环磷酰胺、泼尼松等免疫抑制剂或大量冷沉淀物及抗纤溶药治疗，甚至用血浆置换术，但疗效往往不满足。

(六) 血友病患者外科手术问题 即使系拔牙等小手术，应尽量避免，随着因子 等制剂的应用，如手术过程有充分预备，危险性已大为减少。术前应充分估计凝血因子缺乏程度，手术中补充达到需要止血的浓度，替代疗法必须维持到创口完全愈合。(参阅本章quot.)

(七) 基因治疗 近年来，血友病B的基因治疗已由实验室转向临床，所采用的策略都是在病人的体细胞中增加一个与致病基因相对应的、有功能的外源

基因，并通过这个基因的表达产物来弥补生理缺陷，以达到治疗的目的。国内王健民等运用逆转录病毒载体将 的cDNA转入血友病B患者的皮肤成纤维细胞，体外培养与胶原混合皮下注射，作了2例临床基因治疗观察。结果患者血浆 R Ag和 C均升高，临床出血症状有所改善。这就避免血浆制剂有感染人免疫缺陷病毒（HIV）、乙型、丙型肝炎和其他传染病的危险性。预防及预后向患者及家属介绍防治知识及注重事项。防止碰撞、避免外伤。禁服对血管有损害，使血管扩张的药物如阿斯匹林、消炎痛等。应尽量避免肌肉注射。注重口腔卫生，防止龋齿。有人提倡病人在家中进行自我治疗及早期预防性治疗，以及时制止出血，但因耗药量大，费用昂贵，增加肝炎发病率及产生抗因子 抗体的机会使实际应用价值受到限制。 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 [www.100test.com](http://www.100test.com)