

弥凝治疗儿童轻型血友病 A 的临床观察

白松婷¹ 卢洁² 盛光耀¹ 许松涛¹ 谢垒¹ 彭韶¹

(1. 郑州大学第一附属医院儿科,河南 郑州 450052;
2. 郑州大学公共卫生学院卫生统计学教研室,河南 郑州 450001)

[摘要] 目的 探讨 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素 (DDAVP,商品名:弥凝)治疗对轻型血友病 A 患儿血浆凝血因子Ⅷ(FⅧ)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)的影响。方法 轻型血友病 A 患儿 18 例,用 DDAVP 静脉注射治疗(每日 0.3 μg/kg),每 24 h 一次,连续用 5 次。观察患儿临床疗效,并于 DDAVP 注射前及注射后测定血浆 FⅧ水平及 APTT。结果 DDAVP 治疗后,18 例患儿中 16 例出血症状明显减轻,关节肌肉血肿肿痛减轻或消失。首日用药后 60 min 血浆 FⅧ达(27±4)%,APTT 时间缩短至(66±10)s;DDAVP 治疗的第 3~4 日 FⅧ水平维持在有效止血水平(25%~30%);与前 4 日比较,第 5 日 FⅧ浓度明显下降[(21±3)%],APTT 也随之延长。结论 DDAVP 可显著提高轻型血友病 A 患儿血浆 FⅧ水平,明显缩短其 APTT,临床出血症状得到较好控制,建议 DDAVP 疗程以 3~4 日为宜。

[中国当代儿科杂志,2011,13(9):715-717]

[关键词] 血友病 A; 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素; 凝血因子Ⅷ; 儿童

[中图分类号] R554+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)09-0715-03

Clinical efficacy of desmopressin in the treatment of mild hemophilia A in children

BAI Song-Ting, LU Jie, SHENG Guang-Yao, XU Song-Tao, XIE Lei, PENG Shao. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Medical College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Sheng G-Y, Email:shenggy666@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the effects of desmopressin (DDAVP) on coagulation factor Ⅷ (FⅧ) and activated partial thromboplastin time (APTT) in children with mild hemophilia A. **Methods** Eighteen children with mild hemophilia A were enrolled. DDAVP (0.3 μg/kg·d) was injected intravenously for 5 days. Plasma FⅧ levels and APTT were measured before and after DDAVP treatment. **Results** In 16 of 18 children with mild hemophilia A, the bleeding symptoms, including the articular or muscular hematoma, were significantly alleviated as a result of DDAVP treatment. The plasma FⅧ levels increased significantly to (27±4)% and APTT was shortened to (66±10)s 60 minutes after the first dose of DDAVP treatment. The plasma FⅧ remained at the levels of 25%-30% during 3-4 days of DDAVP treatment. Five days after DDAVP treatment, the plasma FⅧ levels decreased [(21±3)%], and APTT was prolonged when compared with 1-4 days of DDAVP treatment. **Conclusions** DDAVP treatment can increase plasma FⅧ levels and shorten APTT in children with mild hemophilia A. DDAVP is effective in the treatment of mild hemophilia A. The duration of DDAVP therapy for mild hemophilia A is recommended as 3 to 4 days. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):715-717]

Key words: Hemophilia A; Desmopressin; Coagulation factor Ⅷ; Child

血友病 A 是一种遗传相关的出血性疾病,由于凝血因子Ⅷ基因缺陷导致人体内Ⅷ因子水平降低或缺乏,从而导致活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 延长而引发出血。补充含Ⅷ因子制剂的替代疗法是治疗或预防该病最有效的方法,但也存在易受人类免疫缺陷病毒感染等弊端^[1]。1-去氨基-8-D-精氨酸加压素 (desmopressin, DDAVP, 商品名:弥凝)可通过促使血管内皮细胞释放储存池中的因子Ⅷ而增加血浆凝血因子Ⅷ (FⅧ) 水平,已应用于临床。近年来针对 DDAVP 药效研究的文献比较少,且多是成人病例报道^[2]。本研究以轻型血友病 A 儿童 (FⅧ水平>5%~25%) 为研究对象,探讨 DDAVP 治疗轻型血友病 A 患儿的临床疗效,并分析用药后血浆 FⅧ、APTT 的变化趋势,就临床用药提出建议。

[收稿日期]2011-04-17;[修回日期]2011-06-01
[作者简介]白松婷,女,博士,主治医师。
[通信作者]盛光耀,主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

轻型血友病 A 患儿 18 例,均为男性,年龄 17 个月至 9 岁 2 个月(中位年龄 6 岁 4 个月),其中 10 例患儿具有母系血友病 A 男性患者家族史,诊断参照相关血友病诊断及分型标准^[3-4]。治疗前患儿 FⅧ水平为 9.0%~22.7%,出血时间均正常、血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)及瑞斯托霉素诱导的血小板聚集反应均无降低,排除血管性血友病。18 例患儿本次发病前均有外伤史,临床表现为轻度皮肤黏膜出血或局部关节肌肉血肿;其中口腔黏膜出血 1 例,牙龈出血 2 例,舌出血 1 例,皮下血肿 2 例,肌肉血肿 7 例,关节血肿 5 例。

上述患儿均来自郑州大学第一附属医院 2009 年 4 月至 2011 年 2 月住院治疗患儿。本研究得到本院医学伦理委员会的批准及家长书面知情同意。

1.2 研究方法

采用瑞典辉凌制药有限公司生产的 DDAVP 治疗(批号:X980144)。用法:每日 0.3 μg/kg,溶于生理盐水中,静脉注射 30 min 内完成,每间隔 24 h 用 1 次,连续用 5 次。于首日 DDAVP 注射 0 min、60 min、90 min、第 2~5 天 DDAVP 注射 60 min,分别抽取血标本检测 FⅧ水平,采用直接测定法测定因子活性,选用 Pacific Hemostasis 公司凝血仪 Thrombo Screen 400C 及相应试剂;同时检测 APTT。

在 DDAVP 应用过程中,2 例患儿因反复牙龈或舌出血辅以氨甲环酸抗纤溶及抗感染治疗。在治疗期间均监测患儿的血压、心率、血电解质、24 h 尿量和尿渗透压。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 进行统计分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用不等距重复测量方差分析及 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

18 例轻型血友病 A 患儿中,16 例在使用 DDAVP 后 1~5 d,皮肤黏膜出血症状减轻或消失,关节肌肉血肿疼痛肿胀减轻并逐渐消失,这些患儿治疗过程中均未加用血浆、冷沉淀或Ⅷ因子等其他制剂;另 2 例患儿因仍有反复牙龈或舌出血现象,于 DDAVP 连续

治疗 5 d 后加以Ⅷ因子制剂继续治疗 2 日。
除 1 例患儿在 DDAVP 注射过程中出现面色潮红,停药后症状消失外,余患儿均无明显血压升高或下降,无明显水钠潴留;幼儿无呕吐或抽搐,年长儿无头痛、恶心、腹痛,血电解质及尿渗透压无明显异常。

2.2 血浆 FⅧ 水平和 APTT 的变化

首日注射 DDAVP 60 min 时,患儿血浆 FⅧ活性水平已显著升高至 $(27 \pm 4)\%$,达有效止血水平;第 2~3 天维持在该水平;但第 4 天起 FⅧ活性水平开始有下降趋势,第 5 天下降更明显,低至 $(21 \pm 3)\%$ 。见表 1、图 1。

表 1 DDAVP 治疗后患儿 FⅧ 和 APTT 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

测量时间点	例数	测量指标	
		FⅧ(%)	APTT(s)
首日	0 min	15 ± 4	76 ± 10
	60 min	27 ± 4 ^a	66 ± 10 ^b
	90 min	25 ± 4 ^{a,c}	63 ± 9 ^{b,d}
第 2 日	60 min	28 ± 3 ^a	60 ± 8 ^{b,d}
第 3 日	60 min	29 ± 3 ^a	58 ± 8 ^{b,d}
第 4 日	60 min	25 ± 3 ^a	60 ± 8 ^{b,d}
第 5 日	60 min	21 ± 3 ^{a,e}	62 ± 8 ^{b,d}
F 值		95.339	233.5
P 值		<0.001	<0.001

a: 与首日 0 min 比较, $P < 0.01$; b: 与首日 0 min 比较, $P < 0.05$;
c: 与首日 60 min 比较, $P < 0.01$; d: 与首日 60 min 比较, $P < 0.05$;
e: 与第 1、2、3、4 日 60 min 比较, $P < 0.01$

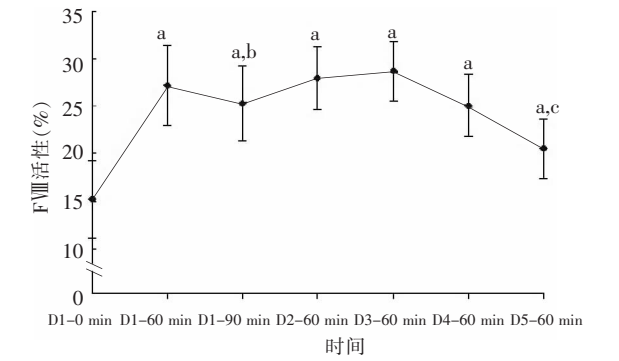


图 1 DDAVP 治疗后 FⅧ 变化 a: 与首日 0 min 比较, $P < 0.01$; b: 与首日 60 min 比较, $P < 0.01$; c: 与第 1、2、3、4 日 60 min 比较, $P < 0.01$

同样,DDAVP 首日注射 60 min 时,患儿 APTT 已显著缩短至 $(66 \pm 10)s$;之后 90 min、DDAVP 注射后第 2 和 3 天,患儿 APTT 进行性缩短;第 4 天 APTT 较第 3 天有延长趋势,第 5 天延长更明显。见表 1、图 2。

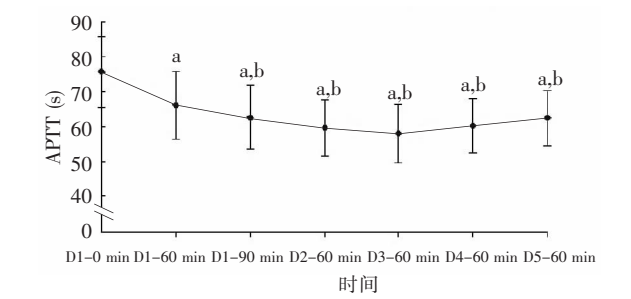


图2 DDAVP 治疗后 APTT 变化 a:与首日 0 min 比较, $P<0.05$; b:与首日 60 min 比较, $P<0.05$

3 讨论

替代疗法是目前治疗血友病 A 最有效的方法,但反复接受替代治疗的血友病 A 患儿是感染人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒以及丙型肝炎病毒的高危人群,且易产生抗Ⅷ因子抗体使替代治疗效果下降甚至无效^[3,5];近年来出现的基因重组Ⅷ因子虽然可以避免上述弊端,但由于价格昂贵,大多数血友病 A 患儿无力支付^[5,6]。因此血友病 A 的非替代疗法成为一种新的治疗选择。

DDAVP 是一种人工合成的加压素衍生物,可增加血浆 FⅧ水平。其作用机制为促使血管内皮细胞释放储存池中的因子Ⅷ和血管性血友病因子(vWF),可使因子Ⅷ:C 活性上升 2~6 倍,vWF 浓度上升 2~4 倍,APTT 明显缩短;同时还可增强血小板与内皮细胞的粘附作用,以及刺激血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原活化物。DDAVP 可用于治疗轻、中型血友病 A 患者,静脉用药后 30~60 min 因子Ⅷ:C 活性达最高血浓度,半衰期 3~4 h,作用持续时间 8~12 h^[7]。

研究证实,正常血浆中 FⅧ平均水平为 100%,起止血作用的最小有效水平在血友病 A 为 25%~30%^[8]。DDAVP 作用在于促进血管内皮细胞释放储存池中的 FⅧ等,短时间内增加其血浆中含量达到治疗目的。本研究采用每日 1 次,连续 5 d 的给药方法,并重复检测血浆 FⅧ的活性及 APTT 时间。本研究发现 DDAVP 治疗后患儿黏膜出血和关节肌肉肿胀等临床出血症状渐减轻或消失,说明 DDAVP 治疗有效。于 DDAVP 第 1 天注射 60 min 时,患儿血浆 FⅧ活性已显著升高至有效止血水平,之后在继续用药的情况下能维持该水平;于第 4 天起开始有下降趋势,但能达到起止血作用最小有效的水平(>25%);第 5 天下降更明显,低于 25% 的最小有效水平。同时,DDAVP 治疗后,患儿血浆 APTT 较治疗前有明显缩

短,其变化趋势与 FⅧ水平变化相一致。这一结果与国内外研究相似^[1-2]。由于过多应用 DDAVP 可引起血管内皮细胞储存的 FⅧ过度消耗,因此建议 DDAVP 疗程以 3~4 d 为宜,不应超过 5 d。

在治疗过程中发现,患儿 FⅧ活性升高的程度与其治疗前自身的 FⅧ水平并无相关性,这可能是存在个体对 DDAVP 治疗的差异所致^[1]。此外,2 例反复牙龈或舌出血者治疗后 FⅧ活性升高程度低于平均水平,DDAVP 治疗 5 d 因出血不能完全控制加用了Ⅷ因子制剂。由于幼儿对治疗依从性差,不能较好压迫牙龈或舌出血部位,因此除个体差异外,反复出血导致体内 FⅧ持续消耗可能是出现这一现象的另一原因。

此外,有研究发现,婴儿 FⅧ水平仅为成人的 67%^[9],且儿童对 DDAVP 的治疗反应稍逊于成人^[1]。本研究发现,儿童应用 DDAVP 治疗后 FⅧ活性虽明显升高,但其程度略低于 DDAVP 治疗成人轻型血友病 A 的升高水平^[2],分析原因可能与患儿血管内皮细胞内Ⅷ因子储备量少于成人有关。

DDAVP 除了止血,还具有抗利尿作用,可引起血容量增加、低钠血症^[10]。本组除个别患儿出现面色潮红,无其他不良反应,监测水、电解质无明显异常,表明 DDAVP 以小剂量短期使用是较为安全的。

综上所述,DDAVP 治疗轻型血友病 A 患儿,具有止血效果好、使用安全方便等优点,且可避免替代疗法导致的副作用,可作为患儿早期轻微出血或预防小手术前出血的一种较好的非替代治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia[J]. Haemophilia, 2008, 14(Suppl 1): 15-20.
- [2] 余自强,潘理明,吴竞生,吴树农,朱薇波,孙自敏,等. 1-脱氨基-8-D-精氨酸血管加压素治疗血友病 A 的临床疗效[J]. 安徽医科大学学报,2000,35(5):366-367.
- [3] 盛光耀. 血友病[M]//沈晓明,王卫平. 儿科学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:367-370.
- [4] 阮长耿. 血管性血友病[M]//张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京:科学出版社,2007:195-198.
- [5] 苏雁,吴润晖. 儿童血友病的治疗[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2010,15(2):51-54.
- [6] Wang T, Zhang L, Li H, Zhao H, Yang R. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia in China[J]. Haemophilia, 2004, 10(4): 370-375.
- [7] Mannucci PM. Desmopressin: an historical introduction[J]. Haemophilia, 2008, 14(Suppl 1): 1-4.
- [8] 丁秋兰,王学锋,王鸿利,孙竞,华宝来,吴竞生,等. 血友病 A 的替代治疗[J]. 临床血液学杂志,2010,23(1):51-52.
- [9] 施翰,刘文君. 新生儿及婴幼儿期血友病甲[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(15):1184-1185.
- [10] 范朝瑜,向承发. 小儿中枢性尿崩症 52 例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(5):401-402.

(本文编辑:邓芳明)