

血友病患者的麻醉

许楠, 黄宇光

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院麻醉科, 北京 100730

通信作者: 黄宇光 电话: 010-65295580, 电子邮件: pumchhyg@yahoo.com.cn

【关键词】血友病; 凝血因子Ⅷ; 凝血因子Ⅸ; 替代治疗; 麻醉

【中图分类号】R554. +1; R614. 1 【文献标志码】A 【文章编号】1674-9081(2010)01-0108-05

血友病(hemophilia)是一组较为常见的遗传性凝血功能障碍性疾病,其临床表现为全身各部位缓慢而持续的渗血、轻微外伤后出血难止等。未经诊断治疗的血友病患者在严重外伤或者手术过程中常出现严重的出血,可能危及生命,而且治疗极困难。血友病严重危害患者的社会活动能力和身心健康,并极大地增加了患者围手术期的风险。因此,血友病患者的麻醉是麻醉医生要面临的一项艰巨的挑战。本文回顾和总结近年来有关血友病患者围手术期治疗及麻醉管理的研究进展。

血友病的疾病特征

血友病是一组由于凝血因子Ⅷ或者因子Ⅸ缺陷所引起的遗传性凝血功能障碍性疾病。根据缺乏的凝血因子不同,可分为血友病A(hemophilia A,甲型血友病),又称先天性或遗传性因子Ⅷ缺陷症;血友病B(hemophilia B,乙型血友病),又称先天性或遗传性因子Ⅸ缺陷症。血友病A的发病率约为1/万,血友病B的发病率约为1/3万。确切的发病机

制尚不完全清楚,目前认为可能与凝血因子Ⅷ或者因子Ⅸ的基因缺陷有关^[1]。

血友病为性连锁隐性遗传,其缺陷基因位于X染色体上,由女性(母亲)携带,遗传给男性(儿子)发病^[2]。因此血友病几乎只发生于女性基因携带者的男性后代中,而男性患者则不可能将本病传递给其男性后代^[3]。女性血友病患者非常罕见,只发生于其父亲为血友病患者,同时其母亲为血友病基因携带者。据报道,患血友病的男:女之比为500:1^[1]。诊断血友病A/B时,必须进行家系调查,约2/3的患者有阳性家族史。典型的血友病A/B家系调查结果见图1。

正常凝血过程是凝血因子按一定顺序激活,最终使纤维蛋白原转变为纤维蛋白,并使纤维蛋白单体相互连接形成不溶于水的纤维蛋白多聚体,并彼此交织成网,网罗血细胞从而形成血凝块,起到止血的作用。凝血过程可以分为三个基本步骤:凝血酶原激活物的形成(因子X激活成Xa);凝血酶的形成(因子Ⅱ激活成Ⅱa)以及纤维蛋白的形成(因子Ⅰ激活成Ⅰa)。

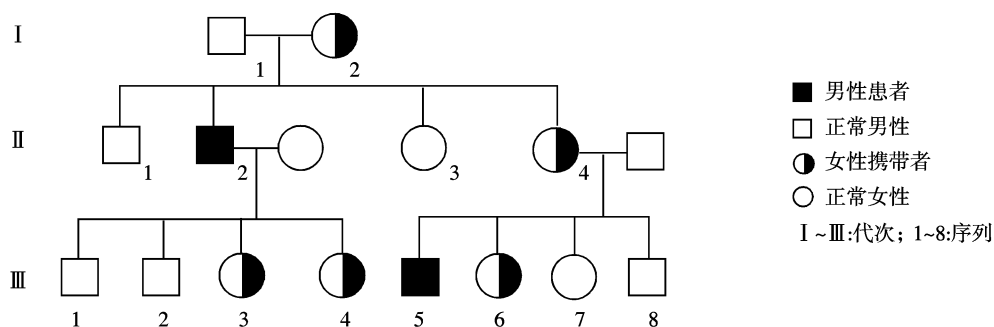


图1 血友病A/B典型家系调查图

根据凝血酶原激活物形成始动途径和参与因子的不同,可将凝血分为外源性凝血和内源性凝血两条途径。外源性凝血途径中,组织损伤暴露出因子Ⅲ并与血浆中的 Ca^{2+} 、因子Ⅶ共同形成复合物进而激活因子Ⅹ,形成凝血酶原激活物。而参与内源性凝血途径的凝血因子均存在于血管内的血浆中,当血管受损、内膜下胶原纤维暴露时,可激活Ⅻ为Ⅻa,进而激活Ⅺ为Ⅺa。Ⅺa在 Ca^{2+} 存在时激活Ⅸ,Ⅺa再与Ⅷ、人血小板因子3(human platelet factor 3, PF3)、 Ca^{2+} 形成复合物进一步激活因子Ⅹ。在内源性凝血途径中,因子Ⅷ不能直接激活因子Ⅹ,因子Ⅸa也只能有限地激活因子Ⅹ,但因子Ⅷ具有加速因子Ⅸa激活因子Ⅹ的作用。因此因子Ⅷ的作用非常重要,一旦因子Ⅷ缺乏,凝血过程将非常缓慢,微小创伤也可能出血不止,即血友病A。而因子Ⅸ缺乏时,激活因子Ⅹ的反应受阻,血液同样不易凝固,即血友病B。

血友病A/B两型临床表现相同,均表现为出血及出血所致压迫症状或并发症,关节腔或深部组织出血是本病的特征。常见的出血类型是以自发性出血、轻微外伤后出血难止,或者创伤、手术后严重出血,但急性大出血较少见。出血常发生于负重的大关节(膝、肘、踝、腕、髋、肩等)和肌肉/软组织(腰方肌、上肢肌、下肢肌等)、内脏(腹腔内、腹膜后、泌尿系统、消化系统、呼吸道等)、皮肤、黏膜(皮肤淤血、鼻出血、口腔出血、牙龈出血等);致命性出血有颅内出血、神经系统出血、咽颈部出血和无准备的创伤、手术出血等^[2]。出血表现可以在出生时出现,也可以延迟至成年后发病。诱因多为轻度外伤、小手术及注射等,术后延迟出血可危及生命。关节肌肉反复发生出血可致肢体活动

障碍甚至致残。

根据患者出血的严重程度及其血浆因子Ⅷ活性(FⅧ:C)或因子Ⅸ活性(FⅨ:C)的水平,我国将血友病A/B分为4型(表1)。

实验室检查可为血友病A/B患者的诊断、鉴别诊断和替代治疗提供客观依据。首选检查为活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。APTT检测是在体外模拟内源性凝血的所有条件测定血浆凝固时间的方法,是检查内源性凝血途径的一种过筛试验,APTT延长见于多种凝血因子水平降低或缺乏,用于检测先天性或获得性凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ的缺陷或是否存在其相应的抑制物^[4]。血友病患者凝血障碍均表现为APTT异常,但APTT延长不能鉴别血友病A或B。而反映外源性凝血功能的PT结果正常。其他检查,如血小板计数(platelet count, PLT)、血小板功能、出血时间(bleeding time, BT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原含量(fibrinogen, Fbg)等均正常。血友病确诊试验包括:血浆因子Ⅷ活性(FⅧ:C)辅以因子Ⅷ抗原(FⅧ:Ag)测定可确诊血友病A;血浆因子Ⅸ活性(FⅨ:C)辅以因子Ⅸ抗原(FⅨ:Ag)测定可以确诊血友病B。若患者FⅧ:C/FⅨ:C或FⅧ:Ag/FⅨ:Ag同时减低,提示FⅧ、FⅨ蛋白质合成和分泌减少;若其FⅧ:C/FⅨ:C减低而FⅧ:Ag/FⅨ:Ag正常则提示FⅧ、FⅨ相应的分子功能异常。

另外,临床上应注意血友病必须与血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)等出血性疾病相鉴别,鉴别试验见表2。

表1 血友病A/B临床分型

分型	FⅧ:C/FⅨ:C 水平 [% (U/ml)]	出血严重程度
重型	<1 (<0.01)	自发性反复出血,见于关节、肌肉、内脏、皮肤、黏膜等部位
中型	1~5 (0.01~0.05)	有自发性出血,多在创伤、手术后有严重出血
轻型	5~25 (0.05~0.25)	无自发性出血,创伤、手术后出血明显
亚临床型	25~45 (0.25~0.45)	常在创伤、手术后有异常出血

表2 血友病鉴别诊断试验

疾病	BT	PLT	APTT	PT	Fbg
VWD、血小板功能异常	延长	正常	正常	正常	正常
血小板减少	延长	减少	正常	正常	正常
内源性凝血障碍	正常	正常	延长	正常	正常
外源性凝血障碍	正常	正常	正常或延长	延长	正常
DIC、肝损伤	延长	减少	延长	延长	减少

BT: 出血时间; PLT: 血小板计数; APTT: 活化部分凝血活酶时间; PT: 血浆凝血酶原时间; Fbg: 纤维蛋白原; VWD: 血管性血友病; DIC: 弥散性血管内凝血

血友病围手术期治疗

目前,血友病的治疗主要是替代疗法,临床上多主张输注含有高纯度浓缩凝血因子Ⅷ或者Ⅸ的制剂,使患者血浆中因子Ⅷ或者Ⅸ的活性提高到止血水平。凝血因子用量的确定常以1 ml血浆内含有1 U凝血因子为凝血因子活性100%计算,同时考虑到血中回收率(凝血因子Ⅷ制剂为70%~100%,因子Ⅸ制剂为50%~80%)及半衰期等因素,则凝血因子活性升高值可通过以下公式计算:

血友病 A: 凝血因子活性升高值% = [因子Ⅷ用量(U)/体重(kg)] × 2.0

血友病 B: 凝血因子活性升高值% = [因子Ⅸ用量(U)/体重(kg)] × 1.5

为了预防手术期间大出血,替代治疗至少应在手术前1 h开始,替代治疗期望达到的凝血因子活性程度和维持时间因不同部位的创伤和手术类型而异^[5]。一般情况下,应使相应的凝血因子活性达到50%~80%以上,术后10 d应维持凝血因子活性在50%左右。临床上可根据手术的不同创伤程度而采用不同的替代治疗方案(表3)。

如果患者未经替代治疗已经发生了不同程度的出血,则需要根据出血程度补充凝血因子(表4)。

由于凝血因子Ⅷ的代谢半减期为8~12 h,故血友病 A 患者开始补充凝血因子时需每8~12小时输注1次;因子Ⅸ的代谢半减期为18~24 h,故血友病 B 患者开始补充凝血因子时需每12小时输注1次,以后酌情延长间歇时间,直至出血停止或者凝血因子恢复至出血前水平。通常将凝血因子制品加入注射用水中,通过带有滤器的标准输血器静脉输注或按制品说明书推荐的方法使用^[2]。

如果受医疗条件限制无凝血因子Ⅷ或Ⅸ制剂,也可以采用其他凝血制剂治疗,但均存在一定弊端。新鲜血浆虽可补充凝血因子,但含量少、作用时间短,大手术或者严重出血时难以奏效,而且为达到止血作用,常需要大量输注,会增加心脏前负荷。有专家认为,输入1000 ml新鲜血浆,只能将血浆因子Ⅷ含量提高至正常的20%~25%^[6]。因此,血浆仅用于紧急情况下止血或不能明确诊断与分型的血友病急诊患者。冷沉淀含凝血因子量有限,需大量输注。而使用凝血酶原复合制剂(prothrombin complex concentration, PCC)进行旁路治疗,可能因其含有多种非治疗血友病的凝血因子,而有引起血栓和DIC的风险。最近,重组活化型凝血因子Ⅶ(rFⅦa)已经上市,可供选用,其主要特点是在组织损伤部位发挥止血作用,同时可避免血栓形成事件。但FⅦa半衰期短,术中及术后2~3 d应每2~3小时用药一次,以后可根据凝血功能逐渐减量。

凝血制剂长期反复应用会产生相应的同种抗体,即凝血因子抑制物,尤其是血友病 B 者,发生率约1%~50%。对此类患者的麻醉管理非常棘手,抑制物的产生能够很快中和输注的凝血因子,这给患者的手术与麻醉管理带来了很大困难。如果术前输注凝血因子无效,应考虑有抑制物产生的可能性并检查血抑制物滴度。

对抑制物的一般治疗原则:(1)临床无出血或有轻度出血的低滴度抑制物患者,可不使用凝血因子制品,有条件时可用1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(1-deamino-cys-8-D-arginine-vasopressin, DDAVP)治疗,但需应用免疫抑制剂以阻止抑制物的产生或加重,并进行临床观察和试验监测;(2)临床有明显活动性出血、伴高滴度抑制物的患者,需用凝血因子制品止血,并用免疫抑制剂以阻止抑制物的产生。

表3 血友病围手术期凝血因子补充方案

补充时间	应达到凝血因子活性(%)	凝血因子用量(次, U/kg)	每天用药次数	用药天数
小手术当天、术后第1天	40~80	20~40	2~3	3~7
小手术术后第2~7天	20~40	10~20	1~2	
大手术当天、术后第1天	80~100	40~50	2~3	14~28
大手术术后第2~7天	30~60	15~30	2~3	

表4 血友病患者出血时凝血因子制品使用剂量及疗程

出血程度	欲达到FⅧ: C/FⅨ: C水平(%)	使用FⅧ或FⅨ的剂量(U/kg) × 次数/d	疗程(d)	备注
重度	40~50	(30-40) × 3	7~10	以APTT和FⅧ: C/FⅨ: C测定作为调节剂量的参考
中度	30~40	(20-30) × 2	5~7	
轻度	20~30	(15-20) × 2	3~4	

或加重；(3) 对抑制物呈高滴度或高反应性患者，在 rhFⅧ和 PCC 治疗无效时，可考虑使用重组凝血因子（recombinant human coagulation VII, rhFⅦa，诺其）制品。

选择凝血制剂的原则：(1) 血友病 A 患者出现抑制物时，首选使用血浆源性人凝血因子Ⅷ浓缩物或 PCC，有条件者可选用 rhFⅧ制品；(2) 血友病 B 患者出现抑制物时，首选使用 PCC，有条件者可选活化凝血酶原复合物（activated prothrombin complex concentration, APCC）或因子Ⅸ浓缩物等制品。

此外，对产生抑制物者亦可采用免疫抑制剂治疗：(1) 泼尼松（也可用地塞米松、甲泼尼龙或氢化考的松）1.0 ~ 1.5 mg/（kg·d），同时用环磷酰胺（cyclophosphamide, CTX）100 ~ 150 mg/d；(2) 静脉注射人免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）0.4 g/（kg·d），连用 5 d；(3) 选用血浆置换、环孢素 A、他克莫司（普乐可复）或利妥昔单抗（美罗华）等^[2]。

除了产生凝血因子抑制物外，替代疗法还增加了血友病患者病毒感染的风险，如病毒性肝炎、艾滋病等，术前应重视相应的感染检查。另外，由于 PCC 和 APCC 的使用，有导致患者发生血栓或溶血的可能性。

血友病麻醉管理

对血友病患者做到正确、及时的诊断和有效的治疗是实施外科手术的基础。术前未发现血友病而盲目进行手术是危险的。原则上讲，血友病患者应尽量避免手术，但随着冷沉淀物、FⅧ冻干粉剂等制剂的应用，以及替代疗法的熟练掌握，血友病患者手术死亡率已经明显下降。对必须手术者，若进行了充分的术前准备，大手术的死亡率已从 25% 降至 5%。

手术前除了完善的凝血因子替代治疗以外，还应准备足量的浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆。如果术前发生大出血已经输入了大量浓缩红细胞，可能会因血小板大量丢失和稀释而导致凝血障碍，需要及时复查血常规，并输入血小板加以纠正^[3]。

原则上，对血友病患者均应选择全身麻醉。曾发现血友病患者接受局部麻醉造成局部巨大血肿达 1000 ml，所以此类患者不宜行局部或神经阻滞麻醉，尤以深部阻滞为禁忌证。另有报道指出，亚临

床型血友病患者在硬膜外麻醉下行阑尾切除术，术后发生硬膜外血肿，在经过全麻下椎管内探查、血肿清除术后再次发生硬膜外血肿、阑尾切口渗血^[7]。为此，血友病患者应避免硬膜外阻滞麻醉或蛛网膜下腔阻滞麻醉，但亦有作者认为在充分补充凝血因子后可行椎管内麻醉。笔者认为，临床上应根据手术部位、替代治疗的效果、凝血功能等，权衡利弊后选择麻醉方法。

全身麻醉的术前用药应当尽量口服，必要时可皮下注射或者进入手术室后静脉给药，总之应避免肌肉注射。麻醉过程中应当尽量减少各种有创操作以防大出血，如气管切开术等。在气管插管过程中应轻柔小心，避免使用暴力，造成口腔黏膜组织损伤和出血。因鼻腔黏膜出血止血困难，原则上应避免经鼻气管插管。

由于患者的关节（膝、足、肘关节等）常发生慢性出血，可引起四肢关节挛缩，术中应注意保护肢体避免造成损伤。另外，体重负荷可引起腰肌、臀部及四肢肌肉出血，因此术中应注意患者体位以防止损伤。如行肢体手术，上止血带时间以 1 h 为度，并需安全掌握放松技术。

目前临床所用的全身麻醉药物对凝血功能影响较小，因而无特殊禁忌的麻醉药。围手术期尽量不用易引发胃溃疡的药物（如水杨酸盐及类固醇等），必须使用时应联用适当的抗胃溃疡药物。避免使用预防血栓形成的药物（如肝素），并且避免使用具有溶栓作用的尿激酶、链激酶和组织型纤维蛋白溶酶原激活剂（tissue-type plasminogen activator, t-PA）等^[3]。术中应维持血流动力学平稳，避免血压急剧升高引起出血。血友病患者的手术应由经验丰富的外科医生主持，并在血液科医生的密切配合和协助处理下安全的进行。

术中监测凝血功能，但 FⅧ：C 或 FIX：C 的测定耗时过长，不能及时反映术中情况。血栓弹力图（thrombelastograph, TEG）可在床旁及时动态的评估凝血功能，近年来已经用于临床。经 TEG 检查，反应时间（r 值）和凝固时间（k 值）显著延长，而血栓最大幅度值（ma）和血栓最大弹力度（mε）降低，可以对凝血因子的缺乏加以验证。

小 结

血友病是一种常见的出血性疾病，患者的身心

健康终生受到疾病的摧残和折磨,其求学、就业、家庭、婚姻、经济来源和社会活动等因疾病而受到困扰和挫折。而目前血友病并无根治的措施,只能依靠替代治疗维持患者最基本的凝血功能。血友病患者成功接受手术治疗需要血液科、检验科、外科、麻醉科等众多学科的通力合作,涉及规范化诊断、替代治疗、抑制物的诊治、围手术期处理等诸多方面,且需要花费巨大的人力、物力。但在充分的手术前准备,细致的手术操作、麻醉管理以及术后支持治疗下,血友病患者终能够顺利康复,其良好的手术预后也是值得期待的。

参 考 文 献

- [1] 郑利民. 少见病的麻醉 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 151-156.
- [2] 血友病诊断和治疗的专家共识 [J]. 诊断学理论与实践,

2008, 7:483-491.

- [3] Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, et al. Miller's anesthesia [M]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009: 1131-1132.
- [4] 邵天波, 王艺晓, 左薇薇, 等. 活化部分凝血活酶时间测定对血友病诊断价值的探讨 [J]. 昆明医学院学报, 2009, 30:139-140.
- [5] World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia [S/OL]. (2005). <http://www.wfh.org>.
- [6] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1602-1604.
- [7] 王磊, 郑修启. 亚临床型血友病甲患者硬脊膜外麻醉术后并发硬脊膜外血肿 1 例 [J]. 山东医药, 2001, 41:73-74.

(收稿日期: 2010-04-12)

• 医学新闻 •

北京协和医院胸部疑难病会诊中心正式开诊

北京协和医院胸部疑难病会诊中心于 2010 年 7 月 5 日下午正式开诊, 这是继我院胰腺疾病会诊中心开诊以来又一专业组会诊中心正式开诊。

胸部疑难疾病是指肺部和纵隔的疑难疾病。患者需要首先在呼吸内科或胸外科门诊就诊, 首诊医师认为需提交胸部疑难病会诊中心者, 在征得患者同意后开具会诊预约单, 由患者前往门诊部登记盖章备案后即可办理会诊手续。

胸部疑难病会诊中心和胰腺疾病会诊中心一样, 由多科专家同时参与每次会诊。胸部疑难疾

病组汇聚了北京协和医院八大科室、10 余名顶级专家, 打造了一个国内最高水平的胸部疑难疾病诊治平台。八大科室包括: 胸外科、呼吸内科、肿瘤内科、病理科、放射科、放射介入、放疗科和核医学科, 专家队伍也全部为国内本领域的著名专家。会诊专家团队采取 A、B 角的模式, 每次会诊各科至少保证 1 位专家参加。

(北京协和医院宣传处 何 帆)