

减低剂量凝血因子替代治疗在血友病患者 微创手术中的疗效

程洪波, 俞菊红, 伍柏青, 魏宇靖, 万才水

(江西省人民医院血液科/江西省血友病诊疗中心, 江西 南昌 330006)

摘要:目的 探讨减低剂量凝血因子替代治疗在血友病患者进行微创手术时的疗效。方法 回顾性分析 2012 年 3 月~2019 年 12 月我院行血友病微创外科手术的 8 例患者临床资料, 均按照围手术期凝血因子替代治疗方案进行治疗, 分析治疗情况、围手术期止血情况分级、术中出血量、术后引流量、凝血因子用时、住院时间、凝血因子用量及并发症发生情况。结果 8 例患者行 9 次微创手术均顺利完成, 围手术期止血情况判定均为极佳(E 级)。术中出血量(20.00±13.45)ml、术中出血量(57.22±34.98)ml、凝血因子用时(5.44±2.19)d、住院时间(13.54±7.48)d、凝血因子用量(260.44±111.63)U/kg。所有手术均未出现急性出血、延迟性出血、血栓、凝血因子抑制物、血制品相关病毒感染、手术部位感染等并发症。结论 减低剂量凝血因子替代治疗在血友病患者微创手术中的疗效满意, 在获得良好止血效果的同时, 可减少并发症发生风险。

关键词:血友病; 凝血因子; 替代治疗; 外科手术; 微创手术

中图分类号: R554+.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.12.034

文章编号: 1006-1959(2020)12-0110-03

Efficacy of Reduced-dose Coagulation Factor Replacement Therapy in Minimally Invasive Surgery for Hemophilia Patients

CHENG Hong-bo, YU Ju-hong, WU Bo-qin, WEI Yu-jing, WAN Cai-shui

(Department of Hematology, Jiangxi Provincial People's Hospital/Jiangxi Hemophilia Diagnosis and Treatment Center,
Nanchang 330006, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy of reduced-dose coagulation factor replacement therapy in patients with hemophilia undergoing minimally invasive surgery. Methods The clinical data of 8 patients undergoing minimally invasive surgery for hemophilia in our hospital from March 2012 to December 2019 were retrospectively analyzed. All patients were treated according to the perioperative coagulation factor replacement treatment plan, and the treatment status and perioperative period were analyzed. Grading of hemostasis, intraoperative bleeding volume, postoperative drainage volume, coagulation factor time, hospital stay, coagulation factor dosage, and complications occurred. Results 8 patients underwent 9 minimally invasive operations successfully, and the perioperative hemostasis classification was excellent (grade E), intraoperative blood loss (20.00±13.45) ml, intraoperative blood loss (57.22±34.98) ml, coagulation factor time (5.44±2.19) d, hospital stay (13.54±7.48) d, clotting factor dosage (260.44±111.63) U/kg. No complications such as acute bleeding, delayed bleeding, thrombosis, coagulation factor inhibitors, blood product-related viral infections, or surgical site infections occurred in all operations. Conclusion The reduced-dose coagulation factor replacement therapy is satisfactory in minimally invasive surgery for patients with hemophilia. While obtaining a good hemostatic effect, it can reduce the risk of complications.

Key words: Hemophilia; Coagulation factors; Alternative therapy; Surgery; Minimally invasive surgery

血友病(hemophilia)是一组性联隐性遗传的出血疾病,其临床上分为血友病 A[凝血因子Ⅷ(FⅧ)缺陷症]和血友病 B[凝血因子Ⅸ(FⅨ)缺陷症]2 型,分别由 FⅧ和 FⅨ基因突变所致^[1-2]。根据传统外科手术的部位和范围,血友病患者的外科手术分为大型、中型、小型手术,不同大小手术使用凝血因子的剂量和疗程不同^[3]。随着近年微创外科与外科微创化的迅猛发展,外科手术走向了切口小、暴露充分、组织损伤少、术后恢复快的微创时代^[4,5]。对于接受微创手术的血友病患者,通过减少围手术期凝血因子的用量可以降低手术费用、减少大剂量凝血因子相关副作用。近年,我院对 8 例血友病患者的 9 次微创外科手术做了减低凝血因子剂量的尝试,并对手术的有效性和安全性进行了评估,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2012 年 3 月~2019 年 12

基金项目:江西省卫生计生委科技项目(编号:20165069)

作者简介:程洪波(1973.12-),男,江西南昌人,本科,主任医师,主要从事血液系统疾病的研究

月江西省人民医院血液科/江西省血友病诊疗中心行血友病微创外科手术的 8 例患者临床资料,均为男性,年龄 23~58 岁,中位年龄 42 岁。所有病例均经活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血因子活性(FⅧ:C)等检查确诊为血友病 A 型,术前凝血因子抑制物均为阴性,其中轻型(FⅧ:C>5%)2 例,中型(FⅧ:C1%~5%)3 例,重型病(FⅧ:C<1%)3 例。8 例患者中拟行泌尿系手术 5 例,腹腔手术 2 例,骨科手术 1 例,其中 1 例患者经体外振波碎石失败后,改行经尿道输尿管软镜取石术,共进行 2 次微创手术。9 次微创手术包括经尿道输尿管镜取石 2 例、体外振波碎石 2 例、经皮肾镜取石 2 例、腹腔镜胆囊切除 1 例、腹腔镜阑尾切除 1 例、椎间孔镜下腰椎髓核摘除 1 例。

1.2 方法

1.2.1 围手术期凝血因子Ⅷ使用种类 重组人凝血因子Ⅷ(拜科奇,拜耳医药保健有限公司,规格:250 U/瓶)、冻干人凝血因子Ⅷ(康斯平,华兰生物工程股份有限公司,规格:200 U/瓶)。

1.2.2 凝血因子Ⅷ补充公式 每次所需 FⅧ制品的单位(μ)=患者体重(kg)×(目标 FⅧ:C 止血水平%-实测患者 FⅧ:C 水平%)×0.5。

1.2.3 围手术期凝血因子替代治疗方案 根据《血友病诊断和治疗的专家共识》^[9] 中手术大小的分类方

法,8 例患者拟行手术均为中大型手术,应使用中大型手术凝血因子替代方案。鉴于患者均采用了损伤较小的微创术式,实际采用了《血友病诊断和治疗的专家共识》中推荐的小型手术凝血因子替代方案^[9],见表 1。

表 1 血友病不同外科手术类型凝血因子用药方案[(U/kg)×(次/d)]

手术名称	n	手术日	术后 1-3 d	术后 4-7 d	术后 8-14 d
输尿管镜取石	2	(20)×(1-2)	(10-20)×(1)	/	/
体外振波碎石	2	(30)×(2)	(10-20)×(2)	/	/
经皮肾镜取石	2	(40)×(2-3)	(20)×(2)	(10)×(2)	/
腹腔镜胆囊切除	1	(30-40)×(3)	(20)×(2-3)	(10)×(2)	/
腹腔镜阑尾切除	1	/	/	/	/
椎间孔镜髓核摘除	1	/	/	/	/

1.2.4 围手术期止血情况的分级判定 按血友病管理指南中外科手术充分止血的定义,将围手术期止血效果分为极佳(E)、良好(G)、尚可(F)、差(P)四级。止血效果分为极佳(E)的标准为术中和术后失血与非血友病患者相似(10%以内),未给予计划外凝血因子或其他血制品^[6]。

1.3 围手术期观察的疗效评定 通过手术并发症的发生率评价手术安全性(并发症包括急性出血、延迟性出血、血栓、凝血因子抑制物、血制品相关病毒感染、手术部位感染);通过术中出血量、术后引流量、极佳止血率 3 个指标评价凝血因子的止血效果;通过凝血因子使用天数、每公斤体重凝血因子实际消耗量、住院时间评价手术效能。

1.4 统计学方法 将数据录入 Excel 表格进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)进行描述。

2 结果

8 例患者中 1 例经体外振波碎石失败,改行经尿道输尿管软镜取石后达到手术预期效果,其余 7 例患者均一次性达到手术预期效果;9 次手术的围手术期止血情况分级判定均为极佳(E 级)、术中出血量(20.00±13.45)ml、术后引流量(57.22±34.98)ml、凝血因子用时(5.44±2.19) d、住院时间(13.54±7.48)d、凝血因子用量(260.44±111.63)U/kg;所有手术均未出现急性出血、延迟性出血、血栓、凝血因子抑制物、血制品相关病毒感染、手术部位感染等并发症。

3 讨论

血友病是由于凝血因子缺乏导致的凝血功能异常性疾病,主要表现为出血。血友病患者手术风险大且费用昂贵,在 19 世纪 60 年代血友病患者大手术的死亡率可达 35%,甚至 60%^[7]。随着浓缩Ⅷ因子制剂的广泛应用、围术期替代疗法的逐步成熟,目前血友病患者大手术死亡率已经下降至 5%以下^[8]。由于国情所限,围手术期高额的凝血因子费用仍是制约我国血友病患者手术的瓶颈^[9]。在发展中国家,在

保障手术安全性和有效性的前提下,如何减低凝血因子的用量是一个具有现实意义的问题。

微创术式具有切口小、创面少、几乎不离断肌肉、损伤控制好的优点^[10],这些优点可以减少血友病患者的损伤和围手术期出血风险。因此,选用微创术式是血友病患者减少围手术期凝血因子用量的途径之一。急性出血、延迟性出血、血栓、凝血因子抑制物、血制品相关病毒感染、手术部位感染是血友病手术常见并发症。本研究中 9 例患者均未发生以上并发症,而传统术式下,这些并发症更易发生^[11]。在这些并发症中,凝血因子抑制物产生将对血友病患者造成不良后果。由于围手术期间凝血因子使用剂量与抑制物的发生有关^[12],通过微创术式减低围手术期凝血因子的剂量有助于减少抑制物的产生。围手术期的止血效果是保障血友病手术安全最重要的指标,尤其术中出血量和术后引流量。本研究中 9 例手术的术中出血量为(20.00±13.45)ml、术后引流量为(57.22±34.98)ml,低于胡建等^[13]研究中的术中出血量 295 ml,术后引流量 96 ml,说明减低剂量凝血因子替代治疗的止血量效果良好。世界血友病联盟推荐的围手术期止血情况分级判定也是一个被广泛采纳的止血疗效评估指标,该分级将止血效果分为极佳(E)、良好(G)、尚可(F)、差(P)四级。本研究中 9 例手术的止血评级均为极佳(E 级),而 Tong KM 等^[11]报告的 161 例手术中 5 例止血评级达不到极佳(E 级)。以上差异与本研究手术病例均采用了微创术式有关。由于肌肉是血友病患者出血的主要部位^[3],传统手术需逐层切开肌肉,而微创术式几乎不离断肌肉^[12],因此围手术期的出血量更小、出血风险更低。基于凝血因子费用与抑制物风险的考虑,血友病患者围手术期凝血因子的消耗量是评估手术效能的重要指标,也是决定患者手术总费用的主要因素。本研究中 9 例患者的平均凝血因子用量为(260.44±111.63)U/kg,远远低于传统术式下类似手术的凝血

因子用量^[14],这同样得益于微创术式中损伤小、出血少、术后恢复快的优点。

综上所述,微创技术在血友病外科的优势明显、前景广阔。微创术式下,减低围手术期凝血因子用量依然能获得极佳的止血效果,而且可以降低手术总费用、减少抑制物等并发症产生的风险。

参考文献:

- [1]中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组.血友病诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(5):364-370.
- [2]Shapiro A,Cooper DL.U.S survey of surgical capabilities and experience with surgical procedures in patients with congenital haemophilia with inhibitors[J].Haemophilia,2012,18(3):400-405.
- [3]丁秋兰,王学峰,王鸿利,等.血友病诊断和治疗的专家共识[J].临床血液学杂志,2010,23(3):121-125.
- [4]方涛林,马曾辰.血友病患者外科疾病的手术治疗[J].中华外科杂志,2003,41(8):623-626.
- [5]黄志强.微创外科与外科微创化--21 世纪外科的主旋律[J].中华外科杂志,2002,40(1):9-12.
- [6]Rivastava A,Brewer AK,Mauser-Bunschoten EP,et al.Guidelines for the management of hemophilia[J].Haemophilia,2013,19(1):1-47.
- [7]Marder VJ,Shulman NR.Major surgery in classic hemophilia using fraction I:experience in twelve operations and review of the literature[J].Am J Med,1966,41(8):56-75.
- [8]Rains AJ.Annals of the royal college of surgeons of England [J].Annals of the Royal College of Surgeons of England,1974,54(1):1-2.
- [9]曲艳吉,殷环,庞元捷,等.中国大陆血友病患者治疗现状和经济负担的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(2):182-189.
- [10]肇晖.外科手术微创时代的思考[J].上海医药,2014,35(23):5-6.
- [11]Tong KM,Wang JD,Chang ST,et al.Outcome of perioperative hemostatic management in patients with hemophilia without inhibitors undergoing 161 invasive or surgical procedures [J].J Chin Med Assoc,2018,81(10):926-929.
- [12]中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组.凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版)[J].中华血液学杂志,2018,39(10):793-799.
- [13]胡健,彭捷,阳红斌,等.血友病 A 患者围手术期凝血因子Ⅷ替代治疗的疗效评价[J].中国药师,2018,21(7):1199-1201.
- [14]Goldmann G,Holoborodska Y,Oldenburg J,et al.Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs[J].Am J Surg,2010,199(5):702-707.

收稿日期:2020-04-04;修回日期:2020-04-30

编辑/杜帆