

反复输注血液制品对血友病抗体及凝血因子活性的影响

吴雨桐

哈尔滨医科大学, 中国·黑龙江 哈尔滨 163319

摘要: 血友病作为一种严重威胁患者生命的疾病, 输注血液制品虽然能提高患者的生命质量, 但也会引发一系列健康问题, 如产生抗体以及凝血因子活性下降等。这些问题的出现, 增加了治疗难度, 使病情进一步恶化。论文对正常情况下血友病凝血因子活性的作用进行了分析, 得出反复输注血液制品在初期能够显著提升患者体内凝血因子的活性, 从而有效缓解出血症状。但是, 随着输注时间的延长, 凝血因子的活性会出现显著下降, 与血友病抗体的产生存在直接联系。因此, 论文提出基于促进凝血因子活性的血友病治疗策略, 强调精准把握输注时机和确定输注剂量的重要性。

关键词: 血友病; 血液制品; 抗体; 凝血因子

Effect of Repeated Infusion of Blood Products on the Activity of Hemophilia Antibody and Coagulation Factors

Yutong Wu

Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 163319, China

Abstract: Hemophilia, as a serious disease that threatens patients' lives, although the infusion of blood products can improve patients' quality of life, it can also cause a series of health problems, such as the production of antibodies and decreased coagulation factor activity. The emergence of these problems has increased the difficulty of treatment and further worsened the condition. This paper analyzes the role of coagulation factor activity in hemophilia under normal conditions, and concludes that repeated infusion of blood products can significantly enhance the activity of coagulation factors in patients in the early stages, thereby effectively alleviating bleeding symptoms. However, with the prolongation of infusion time, the activity of coagulation factors will significantly decrease, which is directly related to the production of hemophilia antibodies. Therefore, this paper proposes a hemophilia treatment strategy based on promoting coagulation factor activity, emphasizing the importance of accurately grasping the infusion timing and determining the infusion dose.

Keywords: hemophilia; blood products; antibody; coagulation factor

0 前言

血友病属于遗传性凝血因子缺乏引起的出血性疾病, 临床上分为血友病 A (FVIII 缺乏) 和血友病 B (FIX 缺乏)^[1]。对血友病的治疗主要是替代性疗法, 即通过输注外源性凝血因子制品来补充患者体内缺乏的凝血因子, 进而达到治疗血友病的目的。但是, 临床上的一些研究发现, 反复输注血液制品会引发多种问题, 尤其是会导致血友病抗体的产生及影响凝血因子的活性。这些影响会关乎血友病的治疗效果, 同时与患者的预后及生活质量也密切相关, 需要引起我们的注意。论文对正常情况下凝血因子活性的作用进行阐述, 指出反复输注血液制品对凝血因子活性及抗体产生的影响, 希望对该种疾病的治疗提供帮助。

1 正常情况下凝血因子活性的作用

1.1 发挥凝血作用

对于血友病患者来讲, 当处于正常生理状态时, 凝血因子的作用非常明显, 在凝血瀑布级联反应中能发挥关键性

影响。例如在血友病 A 型患者中, 由于缺乏凝血因子 VIII, 会导致其不能与其他凝血因子共同作用, 难以激活凝血酶原转变为凝血酶, 最终不能促使纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 稳固的血凝块难以形成, 患者止血就较为困难。因此, 正常的凝血因子活性对于维持患者机体止血功能发挥重要作用。同样, 在血友病 B 患者中, 由于缺少凝血因子 IX, 同样会使凝血瀑布级联反应难以进行。凝血因子 IX 在凝血的过程中, 会与患者体内的钙离子、磷脂等共同作用, 促使凝血酶原酶复合物的形成。但是一旦缺乏凝血因子 IX, 这些反应就会受到影响, 与 A 型一样, 影响止血功能。因此, 凝血因子在血友病患者的正常生理状态下, 对于维持凝血系统的正常运作至关重要。

1.2 起到治疗效果

临床上治疗血友病主要是外源性补充患者体内缺乏的凝血因子。例如, 对于 A 型血友病患者, 主要是输注含有凝血因子 VIII 的血液制品, 通过及时补充后, 这些凝血因子就会快速参与到体内凝血过程中, 提高患者体内凝血因子活性

水平,使凝血能力达到健康人的标准,起到治疗和预防出血的症状。此外,对于B型血友病患者,则是输注含有凝血因子IX的血液制品,以达到类似的治疗效果。这些血液制品的输注,不仅能够缓解患者的出血症状,还能在一定程度上减轻患者的痛苦,提高其生活质量。

2 反复输注血液制品对凝血因子活性的影响

2.1 初期提升效果明显

临床研究发现,血友病患者在早期阶段反复输注血液制品,凝血因子会快速被补充到患者体内,显著提升凝血因子的活性^[2]。例如,对于B型血友病患者来讲,早期输注凝血因子IX浓缩物后,患者体内凝血因子IX的活性可得到有效补充,使患者的凝血功能恢复到正常水平,出血风险降低,患者能进行一些简单的劳动,创伤导致的出血风险也会大大降低。对于A型血友病患者来讲,初期补充凝血因子,也会起到良好的抗凝作用。机理为凝血因子VIII会参与到凝血反应链中,促进血液凝固,减少出血倾向。在反应过程中,凝血因子会与血小板及其他凝血因子发挥协同作用,形成纤维蛋白网络,将伤口牢牢锁住,不会使血液流失。同样,不管是凝血因子VIII还是IX,早期还能提高患者对意外出血的应对能力,增强机体免疫力,使生活质量得到大大改善。但是,随着输注次数的增加,患者体内可能会产生针对凝血因子的抗体,影响正常凝血功能,这是后期值得深入研究的问题。

2.2 后期活性显著下降

当血友病患者经过长时间治疗后,由于血液制品注射次数的增加,患者可能会出现凝血因子活性下降的状况。主要原因为机体免疫系统会将外源性凝血因子识别为外来物,进而产生免疫反应。当血友病抗体产生后,会与输入的凝血因子进行简单结合,形成抗原-抗体复合物,使凝血因子的活性下降甚至失去活性。例如,临床研究发现一些A型血友病患者,经过多次凝血因子VIII的输注后,体内凝血因子水平会大幅度降低,产生了针对凝血因子的特异性抗体,无法发挥VIII的凝血作用。该类抗体不只降低凝血因子的活性,同时还会诱发免疫反应,有的患者会出现过敏,增加了治疗难度与风险。同样,对于B型血友病患者,当多次输注凝血因子IX后,也会面临凝血因子失活的问题,患者血液凝固变差,皮疹和发热现象经常出现。因此,如何有效管理和预防血友病患者体内凝血因子抗体的产生,成为当前血友病治疗领域亟待解决的重要课题。

3 反复输注血液制品引发血友病抗体产生

3.1 抗体产生机制分析

人体免疫系统的功能非常强大,当识别出外源物质后,能进行一系列排斥反应。血友病患者反复输注血液制品,凝血因子对于机体来讲就属于异体蛋白。人体免疫系统中的抗原呈递细胞会主动摄取、加工这些外源性凝血因子,同时将抗原信号呈递给T淋巴细胞,将B淋巴系统进行激活。被

激活的B淋巴系统会慢慢被分化为浆细胞,这些浆细胞进一步分泌针对外源性凝血因子的特异性抗体,即血友病抗体。临床上将这些抗体定义为IgG型抗体,能特异性地识别并结合外源性凝血因子^[3]。当这些特异性抗体出现不断积累后,会与抗原形成复合物。这些复合物阻碍凝血因子正常功能,机体凝血功能变得缓慢,血友病出血风险加大。因此,深入理解血友病抗体的产生机制,对于寻找有效的预防和治疗策略至关重要。

3.2 抗体产生的影响因素

第一,遗传因素影响显著。临床研究发现,不同个体的遗传背景差异会影响抗体产生的概率。某些基因的多态性与抗体产生密切相关,如HLA-DRB1*03等基因位点与血友病A患者产生高滴度抑制物的风险增加有关。一些具有特定遗传背景的患者,当反复输注血液制品时,更易触发免疫系统产生抗体。此外,患者的年龄、输注血液制品的剂量也显著影响抗体的产生。对于年幼血友病患者,由于免疫系统还未成熟,对外来物质的反应表现非常强烈,体内更容易产生抗体。当输注血液制品的频次增加或剂量提高后,免疫系统会触及更多外源性凝血因子,抗体产生的数量也开始增加。同时,如果患者本身还有其他类型疾病或本身免疫力较低,抗体产生的概率也会提高很多。

第二,治疗因素也显著影响抗体的产生。血液制品的类型、纯度以及处理方式等会对抗体的产生造成影响。例如,使用非纯化的凝血因子制品时,会含有较多的杂质或者其他非凝血因子成分,可能刺激患者免疫系统,使抗体产生概率增加。血液制品的处理方法,如是否经过病毒灭活或去除白细胞等,同样影响免疫原性,使抗体产生的概率不同。因此,在治疗过程中,医生需要综合考虑患者的个体差异、治疗需求以及血液制品的特性,制定合理的治疗方案,以减少抗体的产生,提高治疗效果。

4 血友病抗体对疾病相关治疗的影响

4.1 中和作用显著

临床研究发现,血友病抗体会与反复输入的凝血因子进行特异性结合,这种结合阻断了凝血因子的活性位点,使得无法正常发挥凝血功能,中和了凝血因子的活性。这种中和作用,导致凝血因子在机体内的有效浓度降低,患者虽然使用了相同剂量的凝血因子制品治疗,但是有效成分很少,凝血效果大打折扣。例如A型血友病患者,产生的针对凝血因子VIII的抗体在与凝血因子VIII结合后,凝血因子VIII便不会再与其他凝血因子进行协同,凝血酶原被激活的概率降低,使凝血因子VIII的活性下降,患者表现出持续性出血,而且出血的部位增多。这些频繁的出血给患者身体造成极大伤害,如关节出血,会导致关节肿胀且疼痛加剧,甚至诱发关节畸形,患者的生活质量受到很大影响,机体恢复能力变差。

4.2 加速凝血因子的清除

临床研究也发现,当抗体-凝血因子复合物形成后,

便会很快被免疫系统中的吞噬细胞识别和清除。这种现象的出现,就会使输入患者体内的凝血因子在血液循环中的半衰期明显缩短,发挥不出该有的效果。例如,研究就发现,在正常情况下,对于 A 型血友病患者来讲,输入的凝血因子 VIII 在体内的半衰期为 8~12 小时,但是当体内出现较高浓度的针对凝血因子 VIII 的抗体后,半衰期就会缩短为几个小时或更短。这就意味着,患者需要不断的输注高剂量凝血因子来维持正常凝血因子的活性水平,不但增加了血友病治疗成本,而且会因频繁输注血液制品,增加感染风险,降低患者生活质量。与此同时,频繁的输注血液制品,还会增加机体对凝血因子的耐受性,影响治疗效果。随着时间的推移,机体降低对凝血因子的反应,出现即便输注高剂量凝血因子,患者治疗效果未见好转的情况。这种耐受性的产生,无疑给血友病治疗带来了更大挑战,需要科研人员、临床医生和患者共同努力,探索更为有效的治疗方案,以期提高血友病患者的生活质量。

4.3 抗体导致治疗遇到难度

目前,临床上常采用增加凝血因子输注量来克服抗体中和及清除作用,这对于产生低滴度抗体(Bethesda 单位 < 5BU)的患者能起到一定效果,但是对产生高滴度抗体(Bethesda 单位 \geq 5BU)的患者效果已经不佳。一些医院开始使用旁路途径治疗,如重组人凝血因子 VII a 等药物,由于价格较高且个体差异较大,患者并没有得到满意的止血效果。随着医疗技术的发展,近些年也出现了免疫耐受诱导治疗(ITI)法,其通过高剂量、长时间输注凝血因子,试图使免疫系统对凝血因子产生免疫耐受,从而降低抗体水平,但是这种治疗方案耗时较长,治疗过程非常复杂,失败概率较大,会给患者家庭带来较大经济和心理负担。ITI 治疗还需密切监测患者的抗体水平和凝血因子活性,及时调整治疗方案,这进一步增加了治疗的复杂性和不确定性。临床上应该探索更为安全、有效、经济的新型治疗方法,如基因治疗、生物仿制药等,以便从根本上解决血友病治疗中的抗体问题。

5 基于促进凝血因子活性的血友病治疗

5.1 精准把握输注的时机

对于血友病患者来讲,家属要做到按需治疗。当患者经过反复输注出现明显的关节出血、肌肉出血、牙龈出血等症状时,应该立即调整血液制品输注的剂量和类型,以达到治疗效果^[1]。患者和家属要具有一定的识别出血能力,一旦出血迹象,立即与医生联系并启动治疗。如在家中发现关节出血时,休息并抬高患肢,尽快输注相应的凝血因子浓缩物,做到在早期控制出血,减少关节损伤等情况的出现。对于反复出现关节出血的患者,可以采用预防治疗的方法。

定期输注凝血因子,剂量不能太大,使患者体内凝血因子维持在一定水平,预防出血事故的发生。医生要根据患者的个体情况,调整输注频率和剂量。一般来讲,不管是 A 型还是 B 型患者,一周需要输注 2~3 次凝血因子浓缩物。通过长期规律性的输注治疗,降低出血频率,提高患者生活质量。

5.2 进行精准剂量的确定

为了避免反复输注和大剂量输注导致的凝血因子失活现象,可根据患者体重计算凝血因子的输注剂量。通常来讲,每输注 1IU/kg 的凝血因子 VIII 浓缩物可使体内凝血因子 VIII 活性水平提高 2%;每输注 1IU/kg 的凝血因子 IX 浓缩物,可使体内凝血因子 IX 活性水平提高 1%。因此,一个体重为 50kg 的 A 型血友病患者,如果要将凝血因子 VIII 活性由 0 提升至 50%,需要输注凝血因子 VIII 的剂量为: $50\text{kg} \times 50\% \div 2\% = 1250\text{IU}$ 。需要注意的是,在实际输注中,医生还要根据出血部位、出血严重程度等对剂量进行调整,如果患者出现颅内出血、消化道大出血等,输注的剂量就要大些。以鼻出血、牙龈出血为例,通常将凝血因子活性提高至 20%~30% 就可控制出血,若 A 型患者体重为 60kg,达到该活性水平,凝血因子 VIII 浓缩物剂量约为 $60\text{kg} \times (20\% \sim 30\%) \div 2\% = 600 \sim 900\text{IU}$ 。对于关节、肌肉等中度出血,要将凝血因子活性调整至 30%~50%,因此 60kg 的 A 型患者,所需凝血因子 VIII 浓缩物剂量约为 $60\text{kg} \times (30\% \sim 50\%) \div 2\% = 900 \sim 1500\text{IU}$ 。因此,按照患者的体重及出血严重程度对剂量进行精确控制,能避免反复输注血液制品导致的凝血因子活性下降问题。

6 结语

综上,血友病作为一种严重威胁患者生命的疾病,通过输注一定浓度的凝血因子,可以避免出血现象,提高生存质量。临床研究发现,反复输注血液制品会使血友病患者体内产生抗体,影响凝血因子的活性。在未来的治疗中,科研人员应进一步加强对血友病患者个体差异的研究,制定个性化的治疗方案,避免血液制品反复输注。同时,要积极开发新型凝血因子制品,减少凝血因子抗体产生,提高凝血因子的稳定性和活性。通过科研人员的不断努力,相信未来血友病患者的生活质量将得到显著提升,生命健康得到更有力的保障。

参考文献:

- [1] 张建华,董春霞,张爱荣,等.血浆源性人凝血因子 VIII 治疗血友病 A 有效性和安全性多中心 III 期临床研究[J].中华内科杂志,2016(8):4.
- [2] 李雪伟,王杏,张东杰,等.血友病 B 合并凝血因子 FIX 抑制物一例[J].国外医学:输血及血液学分册,2020(1):3.
- [3] 余丹丹,刘葳,张磊.获得性凝血因子缺乏症的发病机制,诊断与治疗[J].中华血液学杂志,2023(11):6-7.