

银花、党参、蒲公英、瓜蒌、桔梗、丹参、浙贝母、茯苓、皂刺、白芷、地龙、白术、细辛等,由本院制剂室提供),每次 20 mL,每日 3 次。对照组口服鼻渊舒口服液[成都中医药大学华神制药厂生产,批号:川卫药准字(81)-505 号],每次 10 mL,每日 3 次。两组均治疗 15 d 后评定疗效。

1.3 临床疗效评定标准 参照国家中医药管理局 1994 年颁布的《中华人民共和国中医药行业标准·耳鼻喉科诊断疗效标准》。治愈:症状、体征消失,X 线鼻窦拍片无异常。好转:症状明显改善,鼻腔检查见充血、黏膜肿胀等表现减轻。X 线鼻窦摄片有明显改善。无效:症状和体征无改善。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS13.0 对两组患者所得试验数据进行统计学分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

两组患者治疗后临床疗效评定结果见表 1。

表 1 两组患者临床疗效评定结果

| 组别  | <i>n</i> | 治愈 | 好转 | 无效 | 总有效率(%) |
|-----|----------|----|----|----|---------|
| 治疗组 | 41       | 23 | 14 | 4  | 90.2    |
| 对照组 | 40       | 18 | 12 | 10 | 75.0    |

注:两组患者总有效率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨 论

慢性鼻-鼻窦炎属于中医学的鼻渊的范畴。中医学早在《内经》时代就有关于鼻渊的论述。如《素问·气厥论》说:“胆移热于脑,则辛頞鼻渊,鼻渊者,浊涕下不止也。”这指出了鼻渊的主要症状是流浊涕、鼻塞,由于急性鼻-鼻窦炎治疗失当或不及时,导致病情迁延而成慢性鼻-鼻窦炎,长期流脓涕或脓血涕,致气血大亏,不能托毒排脓外出,以至形成恶性循环。鼻渊患者常常诉爱感冒,其实质亦是久患鼻渊,正气亏虚,卫表不固所致。作者认为当鼻渊导致气血不足时,对该病的转归主要有三种影响:一是气血虚而不能托毒外出,致使脓涕“下不止”;二是气血虚而脓毒不化,炎症久不消退,处于僵持状态,病程绵长;三是气血虚而卫表不固,致有反复感冒病史,更加剧病情的慢性过程。

# 重型血友病 A 的预防治疗

唐 丹(四川电力医院内科,成都 610021)

【关键词】 血友病 A; 预防; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.15.077 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2011)15-1918-03

血友病 A(hemophilia A)是人类最常见的遗传性凝血机制障碍性疾病,约占先天性出血性疾病的 85%,呈 X 染色体连锁隐性遗传。根据世界卫生组织(WHO)和世界血友病联盟(WHF)1990 年联合会议的报告,血友病 A 的发病率约为(15~20)/10 万人口,中国血友病 A 发病率约为(3~4)/10 万人口。血友病 A 按照Ⅷ因子缺损的程度分为轻、中、重型(表 1)。而在发展中国家,由于患者家庭经济状况的制约和凝血因子Ⅷ供应不足等因素的影响,重型血友病 A 患者往往在发生临床出血时才接受凝血因子Ⅷ替代治疗,即“按需治疗”(on-demand treatment),关节畸形发生率很高,严重影响患者的生活质量乃至寿命,给社会和家庭造成很大的压力。而西方发达国家从 20 世纪 60 年代就开始对重型血友病患者进行预防治疗,显著降低了患者的致畸率和致残率,改善了生存质量。从 1994 年起,WHF 和 WHO 等权威机构就开始推荐对重型血友

因此认为治疗该病,首先大补气血,扶正托里,固表生肌,再佐以活血化瘀,清热解毒,去腐排脓之品。治疗方法取于《医宗金鉴》托里透脓散,但师其法而不泥其方,用大剂党参、黄芪、白术、茯苓、丹参、皂刺等大补气血,扶正托里,养血生肌;佐以桔梗、瓜蒌、浙贝母、白芷、地龙等以化痰散结,排脓通窍;金银花、蒲公英等以解毒清热,去余毒而防脓涕再生。

组方特点:(1)方中重用黄芪益气固表,托毒外出,扶正祛邪两兼为本方君药。(2)皂刺和白芷配伍,皂刺透脓,白芷排脓。透脓是透发脓液,使毒邪移深就浅并使弥漫的黏膜肿胀趋于局限,从而达到排脓泄毒、肿痛消退的目的。而排脓是促进脓液排出,使脓液排出通畅、迅速,而达到早日收敛生肌的目的。(3)金银花、蒲公英和白芷、细辛配伍,寒温并用,解毒通窍。若见脓涕量多,毒邪炽盛,黏膜肿胀色红,鼻塞明显者,当用清热解毒的金银花、蒲公英等,但寒凉之品容易凉遏气机,有留邪之患,故合入辛温之白芷、细辛芳香通窍,使热毒清而邪不留。

纵观全方,组方严谨,配伍精当,临床疗效显著,但使用时仍当遵循辨证论治的原则,对于鼻渊急性期,表证明显者及体质壮实,虽久患鼻渊未见气血亏虚者,不可误用“透托”、“补托”之法,否则不但无益,反能滋长毒邪,犯“实实之戒”,而加剧病情,故方中黄芪一味药,凡湿热火毒炽盛之时,皆不宜使用本方<sup>[2]</sup>。

## 参考文献

- [1] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会.慢性鼻窦炎鼻息肉临床分型分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准[J].中华耳鼻咽喉科杂志,1998,33(2):134.
- [2] 张绍峰,黄日一.浅论透脓与排脓[J].中医药信息,1995,3(1):38-39.

(收稿日期:2011-05-09)

病 A 患者进行预防治疗<sup>[1-2]</sup>。

表 1 血友病 A 的临床分类

| 分类                  | 临床表现                                              |
|---------------------|---------------------------------------------------|
| 轻度(5%~30%的正常凝血因子活性) | 在手术或严重损伤后会长时间出血不止,并不经常出血,除损伤外不出血。                 |
| 中度(1%~5%的正常凝血因子活性)  | 可能在手术、严重损伤或口腔诊疗后长时间出血,可能 1 个月内会出血 1 次,没有明显创伤很少出血。 |
| 重度(<1%的正常凝血因子活性)    | 肌肉关节经常出血,每周出血 1~2 次,没有明显原因出血。                     |

1 预防治疗的定义和种类

预防治疗是指对重型血友病患者在未发生出血情况下定期给予凝血因子浓缩制剂替代性输注,防治出血事件的发生。大量临床观察研究发现,轻中型血友病患者(凝血因子活性水平 31%)临床上发生关节出血比较少见,严重血友病关节病(hemophiliac arthropathy)发生率更低。早在 20 世纪 60 年代,瑞士即率先对重型血友病进行预防治疗,并取得了很好的疗效<sup>[1]</sup>。此后,欧美国家也开展了类似的临床研究,并证实了预防治疗的有效性。因此,预防治疗的目的在于通过替代性凝血

因子浓缩制剂的定期输注,将患者血浆凝血因子Ⅷ活性提高至 1%以上,从患儿很小年龄开始即有效减少了关节出血发生的次数,防止或降低血友病关节病对患者肌肉骨骼功能的不良影响,显著改善患者生活质量,提高升学和就业机会。从本质上讲,预防治疗的目的,即在于通过定期凝血因子的替代性输注,将重型血友病“转变”为轻中型血友病。

国际上所采用的重型血友病预防治疗的方法和定义各不相同。2002 年在伦敦召开会议对预防治疗的定义和治疗方案进行了统一,见表 2<sup>[3]</sup>。

表 2 血友病预防性替代治疗方案的定义<sup>a</sup>

| 预防治疗方案                       | 定义                          |
|------------------------------|-----------------------------|
| 原发预防(primary prophylaxis)    | 长期定期输注,至少每年 46 周            |
| 根据开始年龄(欧洲标准)                 | 尚未发生明显的关节出血前,且患儿年龄 2 岁内开始   |
| 根据首次出血时间(美国标准)               | 第 1 次关节出血后且患儿年龄 2 岁内开始      |
| 继发预防(secondary prophylaxis)  | 长期定期输注,至少每年 46 周,但不满足原发预防标准 |
| 短期预防(short-term prophylaxis) | 短期正规预防治疗,防止出血               |
| 按需治疗(on-demand therapy)      | 出血发生时给予的替代治疗                |

注:<sup>a</sup> 血友病预防治疗共识(伦敦,2002 年)(欧洲儿童血友病治疗协作网,2006 年修订)。

可见,原发预防的目的在于避免任何关节异常的发生,改善生活质量,而继发预防的目的在于尽量避免或延迟血友病关节疾病的进展。同时预防血友病治疗的目标是预防威胁生命的出血,减轻关节畸形和残废的进展,保证正常的日常活动和体育锻炼,保证正常的心理发育,避免在过份保护下成长等等。由于目前对血友病尚无根治性治疗措施,因此,原发预防治疗,

避免关节出血及致畸致残应成为所有重型血友病患者力争达到的理想目标。

2 预防治疗方案

目前国际上对儿童重型血友病所采用的预防治疗方案并不完全相同,可分为“大剂量预防治疗方案”和“中剂量预防治疗方案”两种,具体见表 3。

表 3 儿童重型血友病预防治疗方案

| 治疗方案                                    | 血友病   | 制剂凝血因子    | 单次剂量(U/kg) | 使用频率          |
|-----------------------------------------|-------|-----------|------------|---------------|
| 大剂量预防治疗方案(瑞士,北美国家 <sup>[1,4-7]</sup> )  | 血友病 A | 凝血因子Ⅷ浓缩制剂 | 25~40      | 每周 3 次或隔日 1 次 |
|                                         | 血友病 B | 凝血酶原复合物   | 25~40      | 每周 2 次        |
| 中剂量预防治疗方案(荷兰) <sup>[8-9]</sup>          | 血友病 A | 凝血因子Ⅷ浓缩制剂 | 15~25      | 每周 2~3 次      |
|                                         | 血友病 B | 凝血酶原复合物   | 30~50      | 每周 1~2 次      |
| 意大利血友病中心联合会(AICE)治疗指南 <sup>[8-10]</sup> | 血友病 A | 凝血因子Ⅷ浓缩制剂 | 25~30      | 每周 3 次        |
|                                         | 血友病 B | 凝血酶原复合物   | 30~40      | 每周 2 次        |

在对患有重型血友病 A 患儿的前瞻性随机预防治疗中也发现,预防治疗对于减少关节畸形的发生,提高患儿生活质量具有非常积极的作用<sup>[4-5]</sup>。小于 30 个月的 65 例患有重型血友病 A 的男孩被随机分为预防治疗组和常规治疗组。预防组每隔一天接受输注 25 U/kg Ⅷ因子来预防出血,常规组仅在临床诊断关节出血后接受治疗。首剂 40 U/kg,之后 20 U/kg 输注维持 24~72 h。当男孩们成长至 6 岁的时候,预防治疗组中 93%孩子和常规治疗组的 55%孩子通过 MRI 检查,其关节结构均是正常的。两组间差异有统计学意义( $P=0.006$ )。每年发生于关节及其他部位出血的数量在常规治疗组中明显增高。2 例接受预防治疗的孩子体内检测到高滴度的抗Ⅷ因子抗体。3 例常规组治疗的男孩子出现了威胁生命的大出血。该研究进一步证实预防治疗能够减少重型血友病患儿关节畸形的发生率。

3 Ⅷ因子抗体产生后的治疗

在接受Ⅷ因子治疗的部分血友病患者体内,会逐步产生针对Ⅷ因子的抑制性 IgG 抗体,常称之为Ⅷ因子抗体。其会与Ⅷ因子结合并阻断其凝血作用。当产生抗体后,治疗变得很棘手,病死率会增高。该抑制性抗体的形成一般会发生在大约 36%的患严重 HA 的患者,同时也是最严重的并发症之一<sup>[6-12]</sup>。临床上判断Ⅷ因子抗体产生的简单方法是输注Ⅷ因

子无效。

对于产生Ⅷ因子抗体而对Ⅷ因子治疗无效的患者,可以通过激活外源性凝血途径的方法而绕过所缺乏的凝血因子。目前可以获得的此类因子包括重组活化的Ⅷa 和 FEIBA VH。Ⅷ因子是通过基因工程用胚胎仓鼠肾细胞(baby hamster kidney cells)表达人类Ⅷ因子,其可通过直接活化Ⅹ因子而绕过形成Ⅹ因子复合物的过程激活凝血途径<sup>[13]</sup>。FEIBA VH 是真空干燥浓缩的血浆来源的维生素 K 依赖的凝血因子,包括(Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ和其他因子),该途径涉及从凝血酶原到Ⅹ因子的多个凝血因子<sup>[14]</sup>。两者的治疗效果接近,但 FEIBA VH 一般仍含有少量的Ⅷ因子,对于Ⅷ因子治疗无效的患者,建议直接采用活化Ⅷ因子进行治疗。对于已产生抗体而又急性关节出血的患者,最好直接使用活化的Ⅷ因子。最初的起始剂量为 90~120 mg/kg,每 2~3 h 输注 1 次。在平均输注 2.2 次后,约 92%患者对治疗有反应<sup>[15]</sup>。针对关节出血的患者,常使用 270 mg/kg,对于肢体或威胁生命的部位出血,常使用 120 mg/kg,每 2 h 重复使用 1 次,必要时用 300 mg/kg 作为起始治疗浓度。当止血作用起效后,将逐渐减低浓度及使用频率,以防止高凝状态的发生。

4 家庭治疗及护理

虽然理想的家庭治疗是最及时的、立即早期的治疗,但对

家庭成员的医疗水平,药品的保存保管,静脉通道的建立,出血程度的评价均有较高的要求。对于有患血友病患儿的家庭而言,医务人员应对其家属父母进行鼓励支持及正确的建议。

在美国公共卫生的调查显示,36%的受访者认为关节病变不能够预防,60%受访者认为对付血友病可通过减少甚至避免活动预防关节病变。只有 31%血友病患者能够在出血后 1 h 内得到治疗。虽然肝炎是血友病人潜在的威胁,但 78%受访者不清楚丙型肝炎病毒可通过血液传播,67%的受访者不知道乙型肝炎的传播方式<sup>[15-16]</sup>。说明医护人员对血友病患者的相关知识宣教还不够。我国患者及家属相关知识也明显缺乏,年轻的患者应该通过医护人员的宣教了解如何预防严重并发症的发生。

在发展中国家,由于患者及家属相关知识的缺乏,相关的实验室检查的缺乏,经济困难及血制品供应相对短缺等客观因素,许多患者连紧急的按需治疗都很难做到。因此教育家长、预防出血显得尤其重要。应控制体质量避免关节的负荷过大,避免冲撞性运动,但可以进行游泳和骑自行车等运动。平时锻炼加强肌肉,保护及稳定关节。进行适当运动时戴头盔,关节部位加用保护垫。定期进行关节和肌肉的检查。进行包括甲型和乙型肝炎在内全面的预防接种。

当发生关节出血时,在使用可选择的替代用品输注之前,出血必须要紧急处理,包括休息、冰敷及加压包扎。这种紧急处理在出血和损伤后要要及时,越快越好,以减少出血的量及对关节损伤的程度。紧急处理包括:将患肢放置于功能位,避免移动和活动,冰敷患处。冰块可以通过减少白细胞和内皮细胞的相互作用而降低局部的肿胀和炎症,但冰块不能够直接放置于病患关节的皮肤上,应被湿毛巾包裹后放置于损伤关节;用纱布或毛巾轻微加压包扎可以阻止继续出血,同时给予关节适当的支撑。一定要避免使用阿司匹林或非甾体抗炎药。一旦关节疼痛和肿胀消退,就应该开始恢复性锻炼。肌肉损伤所致关节不稳定,可导致关节反复慢性出血,最终破坏关节面。许多患者都可以通过适当的体育锻炼来预防。每日适当的锻炼可以提高肌肉的强度并维持关节的稳定性,大大减少关节出血的频率。

总之,预防治疗和按需治疗相结合的方法,使得许多患血友病的孩子能够上学、运动而几乎没有关节出血及后期关节畸形的发生,其生存期也接近于正常孩子。但这种治疗是非常昂贵的,所以,初级预防治疗只能在治疗血友病相关资源非常充足的情况下可以完成,由于预防治疗已经被证实对于减轻膝关节出血,保护关节功能及提高生活质量方面均有明显作用。从费用效益角度考虑,它减轻了关节损伤后所花费的昂贵医疗费用,长期来看是利大于弊的。

## 参考文献

- [1] Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B[J]. J Intern Med, 1992, 232(1): 25-32.
- [2] Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia[J]. Bull World Health Organ, 1995, 73(5): 691-701.
- [3] Berntorp E, Astermark J, Björkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement[J]. Haemophilia, 2003, 9(S1): 1-4.
- [4] Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized[J]. Br J Haematol, 1999, 105(4): 1109-1113.
- [5] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia[J]. N Engl J Med, 2007, 357(6): 535-544.
- [6] Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(6): 1228-1236.
- [7] Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B[J]? Haemophilia, 2001, 7(1): 99-102.
- [8] van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia[J]. Haemophilia, 2003, Suppl 1: 27-31.
- [9] Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen[J]. Haemophilia, 2002, 8(6): 753-760.
- [10] Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia [J]. Blood, 2002, 99(7): 2337-2341.
- [11] Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(7): 1047-1054.
- [12] Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs[J]. Lancet, 1992, 339(8793): 594-598.
- [13] Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders [J]. Blood, 2004, 104(13): 3858-3864.
- [14] Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Factor Xa and prothrombin: mechanism of action of FEIBA [J]. Vox Sang, 1999, 77 Suppl 1: 72-79.
- [15] Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 367-371.
- [16] Nazzaro AM, Owens S, Hoots WK, et al. Knowledge, attitudes, and behaviors of youths in the US hemophilia population: results of a national survey [J]. Am J Public Health, 2006, 96(9): 1618-1622.

(收稿日期: 2011-05-14)