

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.028

# 乳腺癌术后获得性血友病 A 的临床研究\*

顾 怡, 周景艺, 沈 薇<sup>△</sup>

上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200127

**摘要:**目的 探讨 1 例乳腺癌术后获得性血友病 A(AHA)的病因、临床表现、诊断与治疗过程,并通过检索文献,从实验室检查的角度出发,总结 AHA 的成因、诊断、治疗、预防等情况,以提高临床对 AHA 的认识。**方法** 分析该院 2023 年 5 月 13 日收治的 1 例乳腺癌术后患者创面渗血不止的原因,同时进行活化部分凝血活酶时间(APTT)纠正试验和凝血因子Ⅷ抑制物检测。以“获得性血友病 A”“AHA”为关键词,对万方数据库和 PubMed 数据库 2015—2024 年发表的中文文献进行检索并分析。**结果** 该例患者 APTT 孤立性延长伴凝血因子Ⅷ:C 显著降低。APTT 纠正试验提示患者存在时间温度依赖性凝血因子Ⅷ抗体,凝血因子Ⅷ抑制物滴度为 1:16。该患者临床诊断为 AHA,经注射重组活化人凝血因子Ⅷ止血,加用环磷酰胺清除凝血因子Ⅷ抑制物,患者血红蛋白水平逐渐稳定升高。文献检索结果发现,共检索到文献 15 篇,其中单病例报道的有 10 篇,多病例报道的有 5 篇,共涉及 78 个病例,其中无明确病因 35 例,自身免疫性疾病 19 例,约 50% 病例伴有基础疾病。**结论** 外科手术一定要重视凝血功能检测,对于孤立性 APTT 延长的患者,最好查找 APTT 延长的根本原因,同时临床要提高对 AHA 的识别、诊断和治疗水平。

**关键词:**获得性血友病 A; 乳腺癌; 重组活化人凝血因子Ⅷ; 活化部分凝血酶时间; 凝血因子Ⅷ抑制物

中图法分类号:R737.9; R554.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2445-04

## A case of acquired haemophilia A after radical mastectomy\*

GU Yi, ZHOU Jingyi, SHEN Wei<sup>△</sup>

Department of Laboratory Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University  
School of Medicine, Shanghai 200127, China

**Abstract: Objective** To explore the etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment process of a case of acquired hemophilia A (AHA) after breast cancer surgery, and to summarize the causes, diagnosis, treatment and prevention of AHA from the view of laboratory examination by searching the literature, in order to improve the clinical understanding of AHA. **Methods** One breast cancer patients with postoperative wound bleeding enrolled in the hospital on May 13, 2023 was analyzed, and the activated partial thromboplastin time (APTT) correction test and coagulation factor VIII inhibitor test were performed at the same time. The Chinese literatures published in the Wanfang database and PubMed database from 2015 to 2024 were searched by the keywords "acquired hemophilia A" and "AHA" and analyzed. **Results** Isolated prolongation of APTT was accompanied by a significant decrease in coagulation factor VIII:C in this patient. The APTT correction test suggested the presence of time-temperature-dependent coagulation factor VIII antibodies in this patient, and the titer of coagulation factor VIII inhibitor was 1:16. The patient was clinically diagnosed as AHA, whose hemoglobin level gradually increased after injection of recombinant activated human coagulation factor VIII to stop bleeding and the addition of cyclophosphamide to remove the coagulation factor VIII inhibitor. Literature search results revealed that 15 articles were retrieved, including 10 single case reports and 5 multiple cases reports, involving a total of 78 cases, of which 35 cases without clear etiology, 19 cases with autoimmune diseases, and about 50% of the cases were accompanied with primary diseases. **Conclusion** Coagulation function test should be paid more attentions in surgery, especially for patients with isolated APTT prolongation, it is better to find the primary cause of APTT prolongation, meanwhile the clinic should improve the levels of recognition, diagnosis and treatment of AHA.

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(82272397)。

作者简介:顾怡,女,主管技师,主要从事血栓与止血检验方向的研究。 △ 通信作者, E-mail:applessw@163.com。

**Key words:** acquired haemophilia A; breast cancer; recombinant activated human coagulation factor VIII; activated partial thromboplastin time; coagulation factor VIII inhibitor

获得性血友病 A(AHA)是一种由于循环血中出现抗凝血因子Ⅷ自身抗体导致凝血因子Ⅷ活性(Ⅷ:C)降低的获得性出血性疾病。AHA 的年发病率约为 1.5/1 000 000.0<sup>[1]</sup>, 属于罕见病范畴,AHA 临床表现的异质性较大, 可能没有出血表现而被忽视, 但又往往在手术后出血不止, 临床治疗棘手。本研究通过对 1 例乳腺恶性肿瘤术后 AHA 患者的病因、临床表现、诊断与治疗经过进行总结, 以提高临床对 AHA 实验室诊断和治疗的认识。现报道如下。

## 1 临床资料

患者,女,52岁,2023年5月13日因“发现左侧乳房结节8月余”收治入本院乳腺外科,既往诊断结缔组织病10年,坏死性肌炎(SRP++)半年,风湿科不规则治疗,否认出血史,否认血友病家族史。患者于5月14日局部麻醉下进行左侧乳房病损微创旋切术elite,术中诊断为左乳房肿块,术后病理提示为乳腺恶性肿瘤,遂于5月17日在全身麻醉下进行左侧单侧乳房根治性切除伴同侧腋窝前哨淋巴结活检术,术后血红蛋白进行性降低,创面可疑活动性出血,予急诊进行左胸壁清创术止血,术后血红蛋白仍进行性降低,5月19日患者主诉胸闷,血红蛋白64 g/L,考虑低血容量休克。5月20日,患者左侧上肢非凹陷性水肿,血管B超显示左侧腋静脉、肱静脉上段血栓形成,左侧胸部加压包扎中,可见大片瘀斑,全身散在瘀斑,予以抗感染、补液、输血等对症治疗。

5月22日,凝血酶原时间(PT)12.8 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)71.5 s,纤维蛋白原4.48 g/L,

血小板计数 $166 \times 10^9/L$ ,凝血因子Ⅷ活性2.8%,凝血因子IX、XI和Ⅹ活性均正常。vWF抗原和活性分别为136.3%和174.%。APTT纠正试验即刻为34.2 s,APTT纠正试验37℃孵育2 h后为49.6 s,提示患者存在温度时间依赖性凝血因子Ⅷ抗体,凝血因子Ⅷ抑制物16.0 BU/mL。自身抗体:核型1颗粒型,滴度:1:160,核型2:胞浆颗粒型,抗Ro52抗体103(+),抗SSA-Ro60抗体86(+),抗SSB/La抗体阴性,抗心磷脂抗体免疫球蛋白(Ig)A、IgM和IgG均阴性,抗PS/PT抗体IgG和IgM均阴性,抗Beta2GP1抗体IgG和IgM均阴性,狼疮抗凝物阴性。临床诊断为AHA,坏死性肌炎,并调整治疗方案,静脉推注重组活化人凝血因子Ⅷ 5 mg,每4小时1次,旁路凝血途径控制渗血,同时停止PPSB、冷沉淀输注,输入RBC悬液纠正贫血,环磷酰胺250 mg,每周2次(周二、周五),减少凝血因子Ⅷ抑制物的产生。5月30日,静脉推注重组活化人凝血因子Ⅷ调整为5 mg,每8小时1次。6月2日,静脉推注重组活化人凝血因子Ⅷ调整为5 mg,每12小时1次。6月3日,伤口渗血略增多,恢复静脉推注重组活化人凝血因子Ⅷ为5 mg,每8小时1次。后患者伤口渗血症状较前好转,血红蛋白持续上升,于6月12日好转出院,并随访凝血因子Ⅷ活性和Ⅷ抑制物,随着凝血因子Ⅷ抑制物滴度降低,凝血因子Ⅷ活性逐渐升高,随访期间,患者体内仍存在低滴度的凝血因子Ⅷ抑制物,凝血因子Ⅷ活性仍在较低水平。见表1。

表 1 患者凝血因子Ⅷ活性和抑制物的动态变化情况

| 项目              | 5月22日 | 6月3日 | 6月27日 | 7月19日 | 8月9日 | 9月21日 | 10月9日 | 11月21日 |
|-----------------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|--------|
| 凝血因子Ⅷ抑制物(BU/mL) | 16.0  | 8.0  | 4.0   | 2.0   | 1.0  | 2.0   | 2.0   | 2.0    |
| 凝血因子Ⅷ活性(%)      | 2.8   | 4.3  | 8.2   | 9.8   | 17.0 | 6.8   | 8.1   | 9.1    |

## 2 文献复习

AHA 是一种抗凝血因子Ⅷ的自身抗体引起罕见的出血性疾病,发生于既往无出血史的人群<sup>[2]</sup>。中国 AHA 登记研究(CARE)显示,我国 AHA 诊断年龄的中位数为 52 岁,病死率为 6.7%<sup>[3]</sup>。

AHA 的发病机制目前尚不清楚,凝血因子Ⅷ自身抗体产生原因可能与患者免疫功能失调有关,但是每种疾病中抗体的产生机制又可能互不相同<sup>[4-8]</sup>,可能为(1)自身免疫性疾病:全身自身免疫性疾病相关的炎症活动导致急性时相反应蛋白被抗原提呈细胞提呈给免疫系统,导致自身抗体的产生。

(2)妊娠后出现凝血因子Ⅷ自身抗体:妊娠导致机体免疫状态改变,来自胚胎的凝血因子Ⅷ通过胎盘渗漏至母体,导致母体产生凝血因子Ⅷ抗体,或者是自身免疫性疾病出现的前兆。(3)恶性肿瘤:T 淋巴细胞对未知抗原或 B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞间相互作用产生异常反应导致免疫功能失调。(4)药物:包括某些抗菌药物、免疫调节药物和抗癫痫药,免疫调节药物通过恢复原本受抑制的固有免疫,产生自身抗体。(5)手术:外伤或者组织损伤可以激活凝血途径,激活的凝血因子会因结构改变而增强抗原性,导致机体产生相应的凝血因子抑制物,伴随手术后免疫功能失

调,或者是对麻醉药物或其他药物的反应,从而引发 AHA。

以“获得性血友病 A”“AHA”为关键词,对万方数据库和 PubMed 数据库 2015—2024 年发表的中文文献进行检索并分析,共检索到 15 篇文献<sup>[4-5,8-21]</sup>,其中单病例报道的有 10 篇,多病例报道的有 5 篇,共涉及 78 个病例,其中无明确病因 35 例,自身免疫性疾病 19 例,恶性肿瘤 2 例,术后 5 例,产后 7 例,其他 9 例,约 50% 病例伴有基础疾病,与中国 CARE 研究的约 50% 可以找到病因的结果接近<sup>[1]</sup>。最近有接种新型冠状病毒感染疫苗后被诊断为 AHA 的报道<sup>[22]</sup>。

AHA 的出血表型具有异质性,可有严重出血或轻微出血甚至没有出血表现。若既往无出血史,无出血性疾病家族史,突然出现急性自发性出血或手术后异常出血,应考虑 AHA<sup>[4]</sup>。该病最常见的出血部位是皮下,其次是肌肉。产后患者中,软组织、肌肉和阴道出血最为常见。凝血因子Ⅷ抗体可以通过胎盘,导致新生儿出血<sup>[1]</sup>。《获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南(2021 年版)》<sup>[1]</sup>建议对疑似 AHA 患者,通过 APTT 患者血浆纠正实验进行抑制物筛查,并完善凝血因子Ⅷ:C 和抑制物定量来确诊。

AHA 治疗成功的关键在于及时诊断、及早给予恰当的治疗、及时控制出血及清除抗体。先天性血友病 A 最有效的治疗措施为补充凝血因子Ⅷ,而 AHA 的治疗与先天性血友病 A 不同,包括原发病的治疗、止血和清除抑制物。

止血方面,因患者存在凝血因子Ⅷ抗体,不能直接输注凝血因子Ⅷ制剂,而应选择旁路凝血途径治疗。国内指南推荐旁路止血药物重组活化凝血因子Ⅸ(rFⅨ)为止血的一线治疗药物。此外,还有凝血酶原复合物(PCC),凝血因子Ⅷ浓缩剂和 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP)。CARE 研究中,rFⅨ 中位止血时间为 5 h,明显优于 PCC(72 h)和凝血因子Ⅷ制剂(250 h)<sup>[1]</sup>。rFⅨ 能激活凝血因子 IX 使内源性和外源性凝血途径互相联系、互相促进,也可与组织因子结合激活并催化凝血因子 X 来发挥凝血功能<sup>[8]</sup>。艾美塞珠单抗是一种重组人源化、双特异性单克隆抗体,由于血药浓度达峰需要数周,只能用于预防出血,不能用于治疗急性出血。

抑制物清除的一线治疗方案是糖皮质激素单药,糖皮质激素联合环磷酰胺或糖皮质激素联合利妥昔单抗<sup>[4]</sup>。虽然单药治疗的效果要显著劣于联合治疗,但联合治疗的感染率和感染导致的病死率显著高于单药治疗,故有研究建议治疗方案应个性化,部分患者可自发缓解,尤其是低滴度抑制剂的患者更易自发缓解<sup>[10]</sup>。

AHA 完全缓解(CR)的定义是Ⅷ:C 正常(>

50%)、抑制物阴性(<0.6 BU/mL)、停用免疫抑制剂后无复发。AHA 的 CR 率为 60%~90%,复发率为 10%~20%,总体病死率为 21%,严重出血相关病死率为 2.9%~22.0%,免疫抑制治疗相关病死率为 4.2%~16.0%。诊断延误、免疫抑制剂治疗延迟、剂量不达标及对感染等并发症处理不当,均可导致 AHA 治疗失败,在临幊上要尽量避免<sup>[2,23]</sup>。

### 3 讨 论

本研究患者出院后随访 1 周时发现,患者凝血因子Ⅷ:C 只有 4.7%,凝血因子Ⅷ抑制物 8.0 BU/mL,但血红蛋白恢复到 115 g/L,出院后半年随访,患者凝血因子Ⅷ:C 也只有 9.1%,凝血因子Ⅷ抑制物 2.0 BU/mL,说明 AHA 在没有创面等消耗凝血因子的情况下,并不需要给予过多关注,可能只有在积极治疗好原发性免疫性疾病的情况下,凝血因子Ⅷ抑制物水平才能缓慢降低,但很难完全清除。

由于 AHA 具有罕见、突发及出血异质性大的特点,并且有时患者首诊并非在血液科从而导致诊断延迟。本研究患者在既往风湿科就诊过程中,曾发现有 APTT 延长,但由于没有出血表现,结合其坏死性肌炎的病史,并没有重视 APTT 延长原因的筛查。APTT 是内源凝血系统的筛选实验,APTT 延长常见的原因包括凝血因子缺乏、存在狼疮抗凝物或凝血因子抑制物等<sup>[24]</sup>,不同原因后续治疗大相径庭,手术出血的风险也天差地别。

综上所述,外科手术一定要重视凝血功能检测,对于孤立性 APTT 延长的患者,最好查找 APTT 延长的根本原因。实验室和临床医生都要进一步提高对 AHA 的识别、诊断和治疗的水平,有利于降低 AHA 患者的病死率。

### 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. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志,2021,42(10):793-799.
- [2] ANDREAS T, PETER C, PAUL K, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A[J]. Haematologica, 2020, 105(7): 1791-1801.
- [3] 徐圆,薛峰,杨仁池. 获得性血友病 A 的诊疗新进展[J]. 血栓与止血学,2023,29(5):216-222.
- [4] 王彩霞,王红梅,蔚志仁. 大疱性类天疱疮并获得性血友病 A1 例报道及文献复习[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2022,21(6):539-542.
- [5] 刘凌,冯莹,谢玮,等. 44 例获得性血友病 A 的病因、临床表现及诊疗的探讨[J]. 血栓与止血学,2018,24(1):1-4.
- [6] MARK S, SHAN W, JULIA S, et al. Acquired hemophilia A:a case report [J]. J Pharm Pract, 2020, 33(4): 562-

566.

- [7] KHAN U Z, YANG X, MASROOR M, et al. Surgery-associated acquired hemophilia A:a report of 2 cases and review of literature [J]. BMC Surg, 2020, 23, 20(1):213.
- [8] KONSTANTINOV K, DOLLADILLE C, GILLET B, et al. Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database [J]. Haemophilia, 2023, 29(1):186-192.
- [9] 王小燕, 黄懿, 曾小菁. 获得性血友病 A7 例报告并文献复习 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8):1680-1683.
- [10] 陆小云, 崔中水, 张子彦, 等. 获得性血友病 A 三例并文献复习 [J]. 血栓与止血学, 2023, 29(2):83-88.
- [11] 黄超朔, 陈锐憬, 农桂敏, 等. 类风湿关节炎合并获得性血友病 A1 例并文献复习 [J]. 重庆医学, 2020, 49(12):1930-1933.
- [12] 杨帆, 周云杉, 贾园. 系统性红斑狼疮合并获得性血友病 A1 例 [J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(6):1108-1111.
- [13] 苏定雷, 顾冰洁, 王小琴, 等. 原发性干燥综合征合并获得性血友病 A 一例 [J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(6):414-416.
- [14] 王礼琼, 陈鹏, 何靖, 等. 重症肌无力继发获得性血友病 A 及免疫性血小板减少症 1 例报告并文献复习 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(4):158-160.
- [15] 程平, 陈默, 易雪, 等. TAFRO 综合征合并获得性血友病 A1 例临床分析并文献复习 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2023, 46(5):428-434.
- [16] 周云, 吴春农, 谢晓英, 等. 获得性血友病 A 的临床分析 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(4):285-292.
- [17] 刘逸, 王政, 陈炳芳, 等. 克罗恩病合并获得性血友病 A 一例 [J]. 中华炎性肠病杂志, 2020, 4(1):75-76.
- [18] 黄娴倩, 程笑冰, 杨程德, 等. 利妥昔单抗联合激素治疗系统性红斑狼疮合并获得性血友病 A 一例 [J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(5):327-329.
- [19] 吴争胜, 王丽华, 杨金华, 等. 输血科参与救治获得性血友病 A1 例 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(2):140-142.
- [20] 叶梅, 邓锐莹, 申凤彩, 等. 1 例系统性红斑狼疮合并获得性血友病 A 及文献复习 [J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(5):789-794.
- [21] 杨春晨, 余自强, 张威, 等. 单中心 22 例获得性血友病的回顾性临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2):107-111.
- [22] Hussam A H, Mohammad K M, Mohamad B, et al. Acquired hemophilia A post-COVID-19 vaccination: a case report and review [J]. Cureus, 2022, 14(2):e21909.
- [23] 王书杰. 我如何诊断和治疗获得性血友病 A [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(3):193-198.
- [24] 中国研究型医院学会血栓与止血专委会. 活化部分凝血活酶时间延长混合血浆纠正试验操作流程及结果解读中国专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(8):690-697.

(收稿日期:2024-01-07 修回日期:2024-04-02)

(上接第 2444 页)

- [5] 张平平, 张凤. VEGF 在多发性骨髓瘤患者中的表达及其与浆膜腔积液的关系 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(4):1134-1138.
- [6] 黄秀娟, 孙延庆, 魏小芳, 等. 多发性骨髓瘤性胸腔积液七例临床分析 [J]. 海南医学, 2019, 30(17):2265-2267.
- [7] 薛冰艳, 史青林, 徐瑞彤, 等. 以多浆膜腔积液为首发表现的老年多发性骨髓瘤 1 例 [J]. 实用老年医学, 2021, 35(10):1107-1108.
- [8] 周靖泳, 王娟, 汤华. 多发性骨髓瘤误诊资料分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10):1396-1398.
- [9] BOOTA M, SCHINKE C, LEDOUX S, et al. CA-125 secreting IgG kappa multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2016, 91(10):E457-E458.
- [10] 张楠, 唐丽红, 周道银, 等. 52 例大量心包积液临床特点及细胞形态学分析 [J]. 临床检验杂志, 2022, 40(4):309-311.
- [11] 汪学耀, 荆成宝, 张倩, 等. 三种肿瘤标志物对恶性肿瘤伴浆膜腔积液的诊断价值 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(12):1471-1474.
- [12] 杨英花, 张梦婷, 崔立春, 等. 3 项肿瘤标志物在乳腺癌中的临床诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(21):3164-3167.
- [13] BEGUM A F, RAHMAN A M, KAMAL M, et al. Primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma with late diagnosis due to unusual presentation-a case report; primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma with late diagnosis due to unusual presentation-a case report; primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma with late diagnosis due to unusual presentation-a case report [J]. Am J Med Case Rep, 2020, 8(8):240-243.
- [14] 胡晓波. 临床体液常规检验的技术现状与规范 [J]. 检验医学, 2020, 35(11):1087-1089.
- [15] 李俊虹, 刘帮伟, 陈飞, 等. 浆膜腔积液细胞形态学检测的临床价值和应用 [J]. 云南医药, 2022, 43(4):18-22.
- [16] 君安医学细胞平台专家委员会. 浆膜腔积液细胞形态学检验中国专家共识(2023) [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(3):6-10.
- [17] 于鸿滨, 张连杰. 浆膜腔积液细胞形态学与细胞病理学诊断恶性积液的价值 [J]. 中外医学研究, 2023, 21(30):65-68.
- [18] 王雷, 蔡冰, 牛云霞. 浆膜腔积液肿瘤标志物及脱落细胞学在恶性肿瘤伴浆膜腔积液患者中的变化及联合诊断价值 [J]. 海南医学, 2023, 34(15):2217-2220.

(收稿日期:2023-11-10 修回日期:2024-03-16)