

# 什么是 抑制物？



WORLD FEDERATION OF  
**HEMOPHILIA**  
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE  
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA



**Treatment for All**

## 目录

世界血友病联盟(WFH)出版 ©世界血友病联盟, 2010

WFH 鼓励血友病/出血性疾病非营利性组织分发 WFH 的出版物用于教育目的。

如需获得翻印, 再分发, 或翻译本出版物的许可, 请通过下列地址联系联络部 (Communications Department)。

本出版物的 PDF 版本可从世界血友病联盟网站 [www.wfh.org](http://www.wfh.org) 上下载。也可从 WFH 处获得额外的副本, 其联系信息如下:

World Federation of Hemophilia (世界血友病联盟)  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7  
CANADA  
电话: (514) 875-7944  
传真: (514) 875-8916  
电子邮箱: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
网址: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

世界血友病联盟不从事医学实践活动, 而且无论何种情况都不会为某个人推荐某种治疗。剂量方案和其他治疗方案会不断修订并且不断确定新的副作用。世界血友病联盟未作出任何声明, 明示或暗示本出版物中的药物剂量或其他治疗建议为正确的。基于上述原因, 强烈建议患者在服用本出版中提及的任何药物前, 应寻求医疗顾问的意见和/或参阅制药公司提供的印刷版药品说明书。世界血友病联盟不推荐具体的治疗产品或制造商; 如本出版物提及某个产品名称, 并不代表 WFH 推荐该产品。

什么是抑制物?.....	2
哪些人有产生抑制物的风险?.....	4
还有哪些因素会影响一个人产生抑制物的风险? .....	5
抑制物有哪些症状?.....	6
如何诊断抑制物? .....	6
抑制物患者有哪些治疗选择?.....	8
免疫耐受诱导的作用机理是什么?.....	10
哪些因素会影响免疫耐受诱导治疗的结果? .....	11

## 什么是抑制物?

抑制物是血友病患者对凝血因子浓缩剂治疗产生免疫反应而发生的一种严重医学问题。

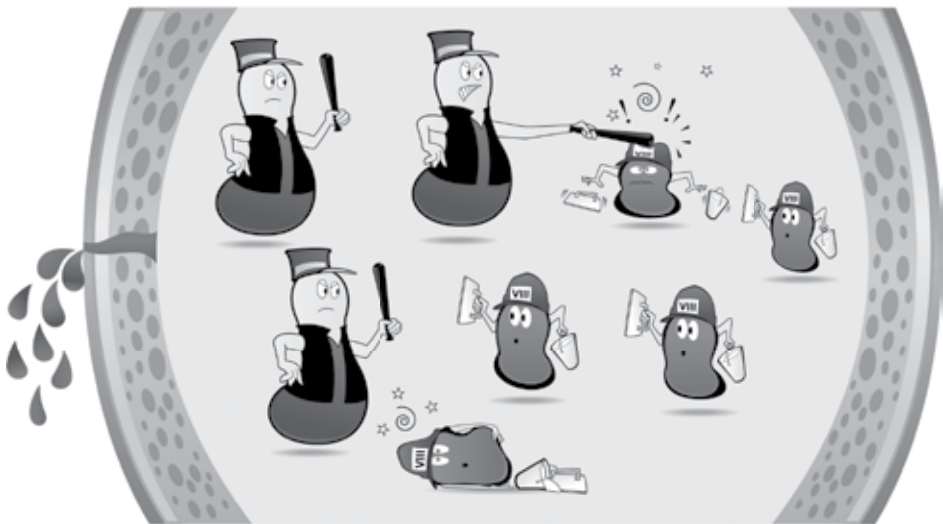
免疫系统是机体抵御有害细菌和病毒侵犯的武器。有些情况，例如抑制物，由于机体之前从未遇过凝血因子浓缩剂中的蛋白，因此个体免疫系统会将这些蛋白视为有害的外来物质并作出反应。当发生这种情况时，血液中就会形成抑制物（也称为抗体）抗击外来的凝血因子蛋白。这会阻碍凝血因子浓缩剂的有效止血。

对于产生抑制物的血友病患者，要控制出血是非常困难的。由于凝血因子浓缩剂治疗无法起效，因此产生抑制物的血友病患者将面临更多的出血和更剧烈的疼痛。如果肌肉内积血和关节积血（血友病最常见的出血类型）不能得到控制，很可能会导致永久性关节损伤。

治疗抑制物是当今血友病医护领域的最大挑战之一。使用一种称为“免疫耐受诱导”的技术可能能够摆脱抑制物（见第 10 页）。然而，这种治疗需要专业的医疗技能，费用昂贵，且疗程很长。

称为“旁路制剂” (bypassing agent) 的药物可用于治疗存在抑制物的血友病，帮助凝血。

## 抑制物如何中和治疗产品



## 哪些人有产生抑制物的风险?

重度血友病患者比中度或轻度血友病患者更容易产生抑制物（见右边严重度图表）。大多数人是在头 75 次使用凝血因子浓缩剂治疗时产生抑制物，其中第 10 次至第 20 次期间的风险最高。这意味着，虽然轻度或中度血友病患者在其生命后期治疗后也可产生抑制物，但是大多还是产生于重度血友病儿童患者。

约 25-30% 的重度血友病 A（凝血因子VIII缺乏症）儿童会产生抑制物。血友病 B（凝血因子IX缺乏症）患者很少会产生抑制物——约 1-6%。由于这个原因，在关于凝血因子IX浓缩剂产生抑制物的风险高低方面，获得的信息较少。但可以确定的是，有些产生抑制物的血友病 B 患者如果继续使用凝血因子IX浓缩剂，则可能会发生称为“过敏性休克”的严重过敏反应。由于存在这种危险，血友病B患

### 血友病严重度

严重度取决于血液中所缺凝血因子的缺乏数量。

<b>轻度血友病</b> 5%-30% 正常凝血因子活性	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 外科手术或严重受伤后可能会长时间出血</li><li>▪ 可能从不出现出血问题</li><li>▪ 不会频繁出血</li><li>▪ 除非受伤，否则不会出血</li></ul>
<b>中度血友病</b> 1%-5% 正常凝血因子活性	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 外科手术、严重受伤或牙科手术后可能会长时间出血</li><li>▪ 可能一个月约出血一次</li><li>▪ 很少出现不明原因的出血</li></ul>
<b>重度血友病</b> 低于 1% 正常凝血因子活性	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 肌肉或关节（主要为膝、肘和踝关节）内经常出血</li><li>▪ 可能每周出血一到两次</li><li>▪ 可能出现不明原因的出血</li></ul>

者在血友病治疗中心接受凝血因子IX浓缩剂治疗，尤其是前 10-20 次治疗，是非常重要的。

理想做法是，新诊断为血友病的患儿和成人应该在第 1 天至第 50 天治疗之间定期进行抑制物检测。即使是在第 50 天治疗之后，患者仍应每年检查至少两次，直至完成第 150-200 次给药，此后每年检查至少一次。任何重大手术之前也应进行抑制物检查。

## 还有哪些因素会影响一个人产生抑制物的风险?

会增加产生抑制物风险的一些其它因素有：

- 抑制物家族史
- 凝血因子基因严重缺陷
- 非洲血统
- 早期接受高剂量凝血因子浓缩剂强化治疗（尤其是头50剂）

一些研究表明，定期接受凝血因子浓缩剂治疗以防止出血（预防性治疗）的患者，其产生抑制物的几率更小。对于所使用的某种凝血因子浓缩剂（重组型还是血浆源型）是否会影响抑制物产生风险，目前还知之甚少，但有研究正在进行之中，希望对此有所发现。

## 抑制物有哪些症状？

产生抑制物的血友病患者在接受凝血因子浓缩剂标准治疗后没有好转。如果患者本人，家人或医务人员发现治疗效果不如以往，应怀疑产生抑制物。抑制物的症状包括：

- 常用剂量的凝血因子浓缩剂无法迅速控制出血。
- 正常治疗的疗效越来越低。
- 出血越来越难控制。

根据抑制物体征和症状做出的诊断应经多次实验室检查确认。有时，抑制物在例行实验室检查时被发现。

## 如何诊断抑制物？

抑制物通常在一种称为“活化的部分凝血活酶时间 (APTT) 测定”的常规血液检查时被怀疑。APTT 检查用于测量血液凝固所需的时间。

如果存在抑制物，血液凝固需要更长的时间，而且凝固不全，即便与正常血浆混合后也是这样。为了诊断抑制物，应进行 Bethesda 测定或其改良法 — Nijmegen 测定。该测试可以确定抑制物的强度（滴度）。但是，由于 Bethesda/Nijmegen 测定法要求具有专业知识，因此许多实验室无法操作。

不同人之间的抑制物水平各不相同，同一人的抑制物水平也可随时间变化。血液中的抑制物含量由 Bethesda 单位 (BU) 衡量，称为“高滴度” (大于 5 BU) 或“低滴度” (小于 5 BU)。一般来说，高滴度抑制物作用强，能迅速中和输注的凝血因子浓缩剂，而低滴度抑制物的作用较弱，中和速度较慢。然而，情况并非总是如此。

基于对先前所遇物质的记忆，免疫系统会对浓缩因子作出反应（称为“回忆应答”），根据这种回忆应答的强度，抑制物也可分为“低应答”或“高应答”。高应答者是指其抑制物滴度至少有一次超过了 5 BU，且重复暴露于凝血因子浓缩剂将快速激发新的抑制物形成。低应答者是指抑制物滴度从不超过 5 BU，且对凝血因子浓缩剂的抑制物反应较微弱。

高滴度抑制物	低滴度抑制物
<p>&gt;5 BU</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 抑制物作用强大</li><li>▪ 抑制物快速中和凝血因子</li></ul>	<p>&lt;5 BU</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 抑制物作用微弱</li><li>▪ 抑制物缓慢中和凝血因子</li></ul>
<p><b>高应答</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 抑制物滴度超过 5 BU 至少一次</li><li>▪ 重复暴露于凝血因子将快速激发新的抑制物形成</li></ul>	<p><b>低应答</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 抑制物从不超过 5 BU</li><li>▪ 暴露于凝血因子将缓慢激发新的抑制物形成</li></ul>

## 抑制物患者有哪些治疗选择？

产生抑制物的患者比未产生抑制物的患者更难以处理和 治疗。有几种不同的方法。作出关于治疗的决定时应考 虑患者的抑制物滴度，回忆应答，出血部位及严重度， 患者是否已经或计划开始“免疫耐受诱导”治疗（见第 10 页）。抑制物患者最好在具有专业知识的血友病治疗 中心接受治疗。

- **高剂量凝血因子浓缩剂：**低应答者发生急性出血，输 注高剂量和/或频繁输注凝血因子浓缩剂是首选治疗。 每次输注后应立即测量凝血因子水平，确保达到目标 水平。持续输注也可能有用。对于之前为高应答但当 前抑制物低滴度者，如果发生急性出血，输注高剂量 凝血因子浓缩剂也是首选治疗方法——但是，必须考 虑 5-7 天内回忆应答将变强，此时应转用旁路制剂 治疗。
- **旁路制剂：**旁路制剂，如活化的凝血酶原复合物浓缩 剂 (APCC) 和重组凝血因子 VIIa (rFVIIa)，用于治疗 高滴度抑制物患者的急性出血。然而，这些治疗产品 价格昂贵，并不一定每个国家都能提供。
- **APCC (如第八凝血因子抑制物旁路制剂 (FEIBA®))** 由人血浆制得，含有多种凝血因子，如凝血因子 VII, IX 和 X。输注频率高（通常每 8-12 小时一 次），但连续输注次数应不多于 5 次。它的使用与 血栓形成风险有关。

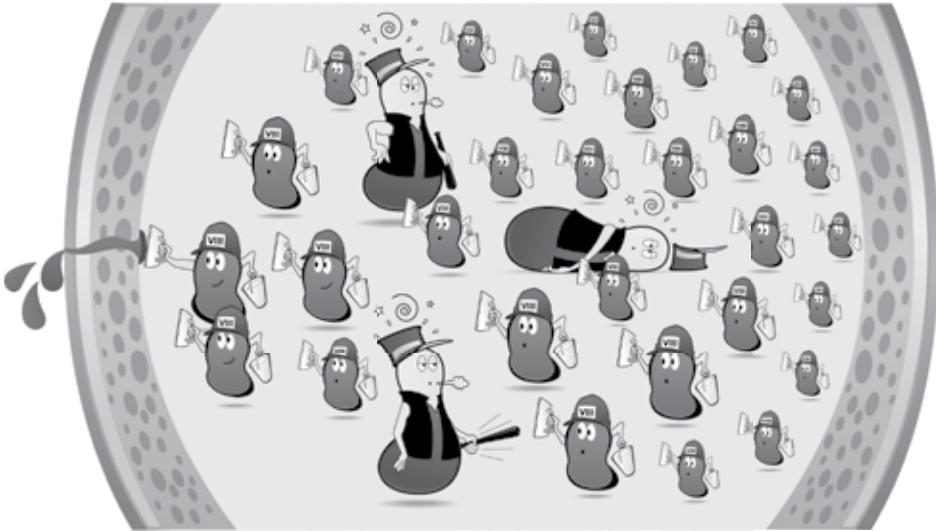
- **重组凝血因子 VIIa (rVIIa, NovoSeven®)** 是合成产 品，也必须频繁输注（通常每2-3小时一次），可引 发静脉通路问题。
- **氨甲环酸：**氨甲环酸是一种抗纤维蛋白溶解药物，可 作为一种补充治疗以丸剂或注射剂使用，阻止凝血块 裂解。对控制累及鼻子或嘴巴等粘膜的出血特别有 用。不过，不应与 APCC 联合使用。
- **ε-氨基己酸 (AMICAR™)：**ε-氨基己酸是一种抗纤维蛋 白溶解药物，可作为一种补充治疗以丸剂或注射剂使 用，帮助血凝块留在身体某些部位，如口腔，膀胱和 子宫。
- **血浆置换术：**血浆置换术是一种清除血液中抑制物 的疗法。通常在需要快速降低抑制物滴度时（例如， 大型手术前或旁路制剂无法有效控制严重出血时）进 行。
- **免疫耐受诱导疗法：**免疫耐受诱导 (ITI) 疗法包括对 抑制物患者频繁使用凝血因子浓缩剂，历经数月， 有时为数年，以训练机体识别治疗产品而不对其产生 免疫反应。该过程称为耐受诱导。如果您计划进行免 疫耐受诱导治疗但尚未开始，在开始免疫耐受疗法之 前最好不要使用凝血因子产品治疗急性出血，因为凝 血因子产品有可能引发抑制物滴度升高。

## 免疫耐受诱导的作用机理是什么？

免疫耐受诱导疗法中，抑制物患者在一段时间内定期使用凝血因子浓缩剂，直至机体被训练成能识别治疗产品而不对其产生反应。如果免疫耐受诱导成功，抑制物将消失，凝血因子浓缩剂应答将恢复正常。接受 ITI 治疗的大多数患者可在 12 个月内有所改善，但更困难的病例可能需要两年或更长时间。

目前使用不同用药方案进行 ITI 疗法，尚未确定其中哪种方案是消除抑制物的最好方案。每天使用高剂量的凝血因子浓缩剂也许能够更快地诱导耐受，但这种方案更为昂贵，与使用较低剂量和频率的凝血因子浓缩剂的方案相比，可带来更多不同的风险。

### 耐受诱导概念



一项正在进行的称为“免疫耐受诱导研究” ([www.itistudy.com](http://www.itistudy.com)) 的研究试图比较不同用药方案的有效性和安全性。这项研究的结果将有助于改善发达国家和发展中国家的凝血因子 VIII 抑制物患者的 ITI 治疗。

## 哪些因素会影响免疫耐受诱导治疗的结果？

目前仍不清楚为何 ITI 对某些人的效果比对其他人更佳。与 ITI 治疗成功有关的因素包括：

- 开始 ITI 治疗的患者，其抑制物水平低于 10 BU/mL，最好低于 5 BU/mL。
- 开始 ITI 治疗的患者，其抑制物水平从未高于 200 BU/mL，最好一直维持在 50 BU/mL 以下。
- 患者被诊断为有抑制物后 5 年内开始 ITI 治疗。

提早停止治疗或治疗期间中断（错过用药）可能会干扰 ITI 的成功和/或延长抑制物患者获得耐受的时间。

研究人员也正在研究使用凝血因子浓缩剂的类型或品牌（即，是中等或高纯度血浆源凝血因子浓缩剂还是重组产品）是否会影响 ITI 的成功率。到目前为止，重组产品和血浆源性产品的成功率相似。

有关抑制物的更多信息，  
请访问世界血友病联盟网站  
[www.wfh.org](http://www.wfh.org)



本出版物得到 Novo Nordisk  
和 CSL Behring 无限制  
教育基金的资助

## World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

电话: (514) 875-7944

传真: (514) 875-8916

电邮: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)

网址: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)