

- [13] LISMAN T, CALDWELL S H, BURROUGHS A K, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2): 362-371.
- [14] KOPEC A K, LUYENDYK J P. Coagulation in liver toxicity and disease: role of hepatocyte tissue factor [J]. *Thrombosis research*, 2014, 133(suppl 1): S57-S59.
- [15] SULLIVAN B P, KOPEC A K, JOSHI N, et al. Hepatocyte tissue factor activates the coagulation cascade in mice [J]. *Blood*, 2013, 121(10): 1868-1874.
- [16] BEATH S V. Hepatic function and physiology in newborn [J]. *Seminars in neonatology*, 2003, 8(5): 337-346.
- [17] BIANCHINI M, DE PIETRI L, VILLA E. Coagulopathy in liver diseases: complication or therapy? [J]. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 2013, 32(5): 609-614.
- [18] FISCHLER B, LAMIREAU T. Cholestasis in the newborn and infant [J]. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2014, 38(3): 263-267.
- [19] EL BESHAWY A, ALARABY I, HUSSEIN H A, et al. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis [J]. *Pediatric critical care medicine*, 2010, 11(1): 52-59.
- [20] IVANOV D, NICOLAI S, YIRI P, et al. The specific characteristics of DIC syndrome vary with different clinical settings in the newborn [J]. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2013, 27(11): 1088-1092.
- [21] SALONVAARA M, RIIKONEN P, KEKOMÄKI R, et al. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants [J]. *Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition*, 2003, 88(4): F319-F323.
- [22] FENG L, ZHAO Y, ZHAO H, et al. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma [J]. *Scientific reports*, 2014, 4: 3868. doi: 10.1038/srep03868.
- [23] 李春岭. 大量输血并发症的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(16): 246-247.
- [24] PHAM H P, SHAZ B H. Update on massive transfusion [J]. *British journal of anaesthesia*, 2013, 111(suppl 1): i71-i82.
- [25] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [26] CALKINS K L, VENICK R S, DEVASKAR S U. Complications Associated with Parenteral Nutrition in the Neonate [J]. *Clinics in perinatology*, 2014, 41(2): 331-345.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-01-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.018

• 综述 •

血友病 A 抑制物的治疗进展

陈兰 综述, 苏庸春 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0050-05

Treatment Progress of Hemophilia A Inhibitors

Chen Lan, Su Yongchun (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

遗传性血友病 A 的男性发病率约为 1/5 000^[1], 其抑制物的产生率报道不一, 累积发生率可达 32.4%^[2]。抑制物的产生导致凝血因子替代治疗无效、增加治疗费用及出血风险, 成为临床治疗血友病面临的严重问题。抑制物的产生与多种因素有关, 目前认为最密切相关的危险因素是基因突变类型及预防治疗因子使用剂量^[3]。目前, 对于产生抑制物的血友病 A 患者治疗难度主要集中于急性出血的处理及抑制物的彻底清除两大方面。

1 急性出血的治疗措施

对于急性出血, 应避免诱发因素如肌肉注射、使用影响血小板功能的药物、剧烈运动等, 治疗关键则是有

效提高血浆中凝血因子Ⅷ(FⅧ)水平达到控制出血的目的, 以下为常用的几种措施。

1.1 低反应型

对于低抗体滴度(<5 BU, 约占 25%)患者, 继续 FⅧ小剂量替代治疗仍有效。有研究显示, 61%(62/101) 的患者的抑制物可于 6 个月内自行消失^[4]。因此, 对于低反应型血友病 A 患者发生轻度出血时, 可用去氨加压素(DDAVP)每次 0.3 μg/kg, 1 次/天, 或同时加用 FⅧ 每次 50 IU/kg(30~60 IU/kg), 每 12 h 1 次。大剂量 FⅧ 虽可产生免疫记忆以至抗体滴度升高, 导致高反应型抑制物产生, 但大剂量 FⅧ 的输注仍是治疗急性出血的最

有效方法。经 DDAVP 治疗无效或严重出血危及生命者,应选用大剂量 FVIII 40 IU/(kg·BU) 输注(中和剂量:每增加 1 个 BU 抑制物,增加 40 IU FVIII),再额外增加剂量(通常 30~50 IU/kg)达到所需 FVIII 水平的目标增量或大剂量 FVIII 100 IU/kg,随后 10 IU/(kg·h)持续静脉滴注或每次 50~100 IU/(kg),每 8~12 h 1 次,以尽快达到患者所需 FVIII 水平的目标增量,从而中和抑制物抗体并达到止血目的^[45]。因目前尚缺乏临床证据验证 FVII 最优化剂量,使用中适时(15~30 min)监测血浆中 FVIII 的水平从而调整用药成为最合理的治疗策略^[6]。

1.2 高反应型

抗体滴度>5 BU(约占 75%)的患者,FVIII 替代治疗无效的出血需采用“旁路途径”,即应用 FVIIa 而不依赖组织因子直接激活血小板表面的 FXa,以及激活 FIX 成为 FIXa 促进凝血酶形成达到有效止血,适用于高滴度抑制物或免疫耐受治疗失败或正进行耐受治疗时的出血患者。目前“旁路途径”可以选用的药物包括基因重组活化 FVII(rFVIIa)、凝血酶原复合物(PCC)及活化凝血酶原复合物(APCC)。

rFVIIa 具有安全(血栓发生率极低、无过敏及免疫记忆反应)且不受抑制物滴度影响的优点,但其半衰期短,在成人仅为 2.3 h,故推荐 rFVIIa 剂量每次 90~120 µg/kg,每 2~3 h 1 次,静脉注射,平均 2.2 次注射后的有效率可达 92%^[6]。对于关节出血的随机对照研究证实,单次大剂量给药(270 µg/kg)与 90 µg/kg 每 3 h 给药 1 次在止血效果上并无显著差异。因此,并不主张所有患者都用大剂量给药方案,但对于循环差或抢救危及生命的出血时,大剂量可能优于推荐剂量^[7]。由于 rFVIIa 的半衰期太短,新型重组融合蛋白连接 FVII(rVII-FP)的半衰期是 rFVIIa 的 6~7 倍,FVII(rVII-FP)的使用正在 I 期临床试验中^[8]。

若 rFVIIa 治疗失败,可选择含血浆源性维生素 K 依赖因子的浓缩制剂 PCC/APCC,通过旁路激活(形成 FIXa:VIIa 复合物),在局部损伤处形成凝血活酶,促进血液凝固止血作用,但需要警惕大量促凝物质导致血栓形成的风险。此外,PCC/APCC 含有 FVIII,可能导致免疫记忆致抑制物滴度升高。PCC 每次剂量 75~125 IU/kg,每 12~24 h 1 次,每天总量小于 200 IU/kg(以降低血栓风险),有效率可达 64%~95%;APCC 每次 50~100 IU/kg,每 8~12 h 1 次,每天总量小于 200 IU/kg,有效率为 70%~95%^[9]。

对单一旁路途径无效者,有报道采用 APCC 与 rFVIIa 的序贯疗法,即在 12 h 内 1 次 APCC 与 1~2 次 rFVIIa 交替给药,每 3~6 h 1 次,给药剂量在单一旁路途径给药基础上根据患者情况调整,按此方案治疗 4 个患者 5 次流血事件(100%)均在 12~24 h 内被控制,未出现血栓、DIC 等不良事件^[10]。

因此,对于高反应型抑制物血友病 A 患者的出血,

可互换或相继应用 rFVIIa 和 PCC/APCC 两类旁路制剂,但应严密监测剂量、凝血酶激活程度,以防止发生血栓形成、DIC、消耗性凝血病等并发症。

若采用旁路治疗仍无效者,血浆置换或葡萄球菌蛋白 A 层析柱免疫吸附后用 FVIII 替代治疗是另一挽救性治疗方法^[5]。此外,在凝血因子治疗基础上,可加用氨甲环酸提高止血效果,但氨甲环酸有促进血栓形成风险,不主张与 APCC 或 PCC 同时使用^[11]。

2 抑制物阳性血友病 A 患者出血的预防治疗

预防治疗对于非抑制物血友病 A 患者的益处让我们想到是否可通过“旁路途径”对抑制物阳性的血友病患者进行预防治疗。有研究显示,普通关节出血的抑制物阳性血友病 A 患者使用 rFVIIa 90 µg/(kg·d)或 270 µg/(kg·d),疗程 3 个月^[12],及活化凝血酶原复合物 FEIBA VH,85 IU/kg,3 次/周,疗程 6 个月,可减少出血频率及提高生活质量^[13],这三种预防方案使出血频率分别减少了 45%、59% 及 85%。但是这种抑制物预防治疗策略是否能改善血友病 A 患者关节健康状况还需更多临床研究加以验证,并且还需要全面考虑输注剂量、频率、费用、免疫回忆反应等问题。

3 抑制物清除治疗

患者部分低反应型抑制物可自行消失,但高反应型抑制物却很难消失且再次接触后可被重新激发成为永久抑制物产生患者。有研究^[4]发现,未进行抑制物清除治疗的患者,7% 的低反应型(7/101)及 71% 的高反应型(56/79)可发展成为永久抑制物患者。因此,对于高反应型抑制物应给予合适的清除治疗,免疫耐受及免疫抑制治疗是目前清除抑制物的两种主要策略。

3.1 免疫耐受诱导(ITI)治疗

ITI 通过反复抗原暴露诱导患者产生免疫耐受,抑制 FVIII 抗体的产生或诱导机体产生抗抑制物的特异性抗体,本质上即免疫系统的脱敏方法,以清除同种抗体抑制物,虽然 ITI 的方案各有差异,但因其较高的有效率使其成为清除 FVIII 抑制物的主要治疗方案。目前主要的 ITI 治疗方案仍为以下三种经典方案:

3.1.1 Bonn 方案(大剂量 ITI) FVIII 每次 100~150 IU/kg,每日 2 次,高危出血患者同时给予 APCC 50 IU/kg,每日 2 次,至抗体滴度小于 1 BU 后停用 APCC 并给予 FVIII 预防治疗。该方案有效率可达 86.7%(52/60),但因输注频繁且费用昂贵难以广泛应用^[14]。

3.1.2 Van Creveld(荷兰)方案(低剂量 ITI) 首先按 $2 \times \text{体质量} \times (100 - \text{红细胞压积}) \times 0.8 \times \text{抑制物滴度}$ 计算给予首剂量(中和剂量的 FVIII);然后给予 FVIII 每次 25~50 IU/kg,每日 2 次,持续 1~2 周后改为每次 25 IU/kg,隔日 1 次或每周 3 次,若抑制物水平下降且回收率提高或不再有免疫回忆反应时开始逐渐减至每次 10~15 IU/kg,

每周 2~3 次的预防剂量。该方案应用于抗体滴度 <10 BU 的治疗有效率可达 87.5% (21/24), 因治疗费用较低, 患者易接受^[15]。

3.1.3 Malmo 方案 (FⅧ联合免疫抑制剂) 该方案是基于 FⅧ输注联合免疫抑制治疗, 适用于初始抗体高滴度的患者, 并可先用血浆置换或免疫吸附降低抗体滴度, 低于 10 BU 后再开始 ITI 治疗: 口服泼尼松 50~150 mg/d 和静脉输注环磷酰胺 12~15 mg/(kg·d), 2 d 后改为环磷酰胺 2~3 mg/(kg·d), 口服 8~10 d; 同时大剂量输注 2~3 周 FⅧ维持体内 FⅧ浓度 40%~100%, 然后每周 2~3 次预防性输注 FⅧ治疗; 在首次 FⅧ输注完后立即静脉输注丙种球蛋白 2.5~5.0 g, 随后丙种球蛋白改为 0.4 g/(kg·d), 共 4~8 d。该方案抑制物清除率可达 81.8% (9/11)^[16-17]。

经过 30 年的经验显示, 免疫耐受治疗的成功率为 60%~80%^[18], 但由于缺乏明确的数据证据, 具体给药方案成为目前最大的争议, FⅧ剂量从“每次 50 IU/kg, 3 次/周”到 300 IU/(kg·d) 都能得到相似的结果, 甚至有 Meta 分析显示治疗效果与剂量无关^[19]。对于使用 FⅧ类型, 是否使用含血管假性血友病因子 (VWF) 的 FⅧ更有效, 亦存在较大争议, 并有研究显示含 VWF 的 FⅧ治疗效果并不优于不含 VWF 的 FⅧ^[20-21]。因此, ITI 具体用药方案需要个体化考虑以指导临床决策, 同时需要更多前瞻性的对照试验、对免疫耐受治疗更深的认识, 来验证免疫耐受方案的最佳剂量、剂型^[22]。

3.2 免疫抑制治疗

ITI 治疗失败的患者可尝试免疫抑制治疗, 可供选择的包括抗 CD20 单克隆抗体 (利妥昔、美罗华)、丙种球蛋白 (IVIG) 及其他免疫抑制剂如泼尼松、甲泼尼龙、环磷酰胺、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤、霉酚酸酯等。

利妥昔单抗是目前选择较多的免疫抑制剂, 通过与 B 细胞结合, 抑制 B 细胞产生 FⅧ抗体。剂量为每周 375 mg/m², 疗程 4~12 周, 有效率达 90%^[23]。有报道表明, 单用利妥昔单抗 4 周治疗低反应型的抑制物效果显著, 抑制物清除率 100% (9/9)^[24]。目前利妥昔单抗治疗抑制物阳性血友病 A 患者多限于个案报告及系统性回顾分析, 且多与 ITI 联合应用或作为单用 ITI 治疗失败的二、三线用药。因此, 以利妥昔单抗作为抑制物阳性血友病 A 的免疫诱导治疗, 尚需大样本的前瞻性临床研究以确定其安全性、疗效、用药方案及疗效影响因素^[23, 25-26]。

大剂量 IVIG 不作为去除自身抗体的一线治疗, 往往与免疫抑制剂或血浆置换联合应用或作为免疫耐受治疗的一部分, 其相关报道几乎仅限于个例报告。IVIG 被建议推荐使用高剂量 1~2 g/(kg·d), 共 2~5 d, 发挥免疫调节作用^[27]。IVIG 还可以采用每次 1~2 g/kg, 1 次/4 周~1 次/6 周; 每次 1 g/kg, 5 次/月; 每次 0.4 g/kg, 共 5 d 等给药方案, 虽各报道给药剂量差异大, 但均能

迅速使 FⅧ抗体滴度下降。近期国际专家共识亦未提出 IVIG 的标准用法^[28-31]。

其他免疫抑制剂包括肾上腺糖皮质激素和细胞毒药物, 早期经典方案为口服泼尼松 1 mg/(kg·d) + 口服环磷酰胺 1~2 mg/(kg·d) 或 50~150 mg/d, 有效率达 70%~80%^[32]。还有报道泼尼松 (100 mg/d×5 d, 口服) + 长春新碱 (2 mg/d×1 d, 静脉注射) + 环磷酰胺 (500 mg/d×1 d, 静脉注射, 后改为 200 mg/d×4 d, 口服), 1 次/4 周~1 次/3 周, 并联用 FⅧ输注, 缓解率达 92% (11/12)^[33]。目前尚缺乏免疫抑制剂应用的大样本临床资料及临床对照研究证实其有效性, 且考虑其不良反应而使其应用受到限制, 对于 ITI 和美罗华等治疗失败者可尝试此种给药方法, 但怀孕及哺乳期禁用, 儿童和青年人慎用^[34]。

其他免疫疗法有使用抗 CD3 抗体调节 T 细胞介导免疫反应阻止 FⅧ抗体产生^[35], 应用血红素加氧酶-1 (HO-1) 降低组织相容性复合物 II 的表达以减弱抗体反应发作前的体液免疫应答防止 FⅧ抑制物产生^[36], 及通过转基因技术合成并由质粒介导导入 IL2/IL2 mAb 复合物诱导 FⅧ免疫耐受等方案^[37], 但目前均处于初期动物实验阶段。

3.3 其他治疗措施

其他抑制物清除治疗措施, 包括血浆置换、免疫吸附, 尽管未广泛开展应用, 但可根据临床情况考虑选用, 作为辅助治疗^[38]。

血浆置换可用于抗体滴度高伴严重出血的患者, 连续 6 h 以上置换 5~9 L 血浆, 可使 FⅧ抗体水平下降至少 2/3, 如需手术或其他急症时, 可连续置换 2~3 d, 然后再输注 FⅧ, 使手术时 FⅧ活性保持高峰水平; 血浆置换后可输注大剂量人丙种球蛋白, 或联用免疫抑制剂使抑制物的水平迅速降低^[20, 39]。

免疫吸附作为 Malmo ITI 的一部分, 是体外循环下利用葡萄球菌蛋白层析柱选择性吸附 IgG 所有亚型的 FC 碎片, 能消除循环中约 70%~79% 的抗体, 使抑制物水平大幅降低, 但吸附后仍需继续输注大剂量 FⅧ, 其对于获得性血友病更有用^[40]。

4 结语

抑制物形成是目前血友病患者综合治疗中最主要和最严重的并发症之一, 临床上发现预防治疗时出血频率增加、出血症状加重或 FⅧ活性回收率 < 预期值的 66%, 需高度警惕抑制物的产生。重点应深入研究抑制物产生的相关危险因素, 建立更加科学和规范的血友病患者管理体系, 以更加有效的预测和防范抑制物形成, 提高血友病患者生存质量。

参考文献:

[1] SHARATHKUMAR A A, CARCAO M. Clinical advances in

- hemophilia management [J]. *Pediatr blood cancer*, 2011, 57 (6): 910-920.
- [2] GOUW S C, VAN DER BOM J G, LJUNG R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(3): 231-239.
- [3] GOUW S C, VAN DEN BERG H M, FISCHER K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study [J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4046-4055.
- [4] TAGARIELLO G, IORIO A, MATINO D, et al. High rate of spontaneous inhibitor clearance during the long term observation study of a single cohort of 524 haemophilia A patients not undergoing immunotolerance [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 63.
- [5] 王鸿利, 王学锋. 血友病诊断和治疗的专家共识[J]. *内科理论与实践*, 2009, 4(3): 236-244.
- [6] KEMPTON C L, WHITE G C. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor [J]. *Blood*, 2009, 113(1): 11-17.
- [7] YOUNG G, SHAFER F E, ROJAS P, et al. Single 270 microg kg⁻¹-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg⁻¹-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(2): 287-294.
- [8] ZOLLNER S, SCHUERMANN D, RAQUET E, et al. Pharmacological characteristics of a novel, recombinant fusion protein linking coagulation factor VIIa with albumin (rVIIa-FP) [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(2): 220-228.
- [9] 吴竞生. 凝血因子VIII抑制物的诊治进展[J]. *血栓与止血学*, 2013, 19(2): 53-56.
- [10] HAN M H, PARK Y S. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant activated factor VII to treat unresponsive bleeding in patients with hemophilia and inhibitors: a single center experience [J]. *Blood Res*, 2013, 48(4): 282-286.
- [11] TRAN H T, SORESENSEN B, REA C J, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2014, 20(3): 369-375.
- [12] KONKLE B A, EBBESEN L S, ERHARDTSEN E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(9): 1904-1913.
- [13] PERRY D, BERNTORP E, TAIT C, et al. FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(1): 80-89.
- [14] BRACKMANN H H, OLDENBURG J, SCHWAAB R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' "bonn protocol" [J]. *Vox Sang*, 1996, 70(Suppl 1): 30-35.
- [15] MAUSER-BUNSCHOTEN E P, NIEUWENHUIS H K, ROSENDAAL G, et al. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors [J]. *Blood*, 1995, 86 (3): 983-988.
- [16] NILSSON I M, BERNTORP E, ZETTERVALL O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII [J]. *N Engl Med*, 1988, 318 (15): 947-950.
- [17] FREIBURGHaus C, BERNTORP E, EKMAN M, et al. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995 [J]. *Haemophilia*, 1999, 5(1): 32-39.
- [18] BENSON G, AUERSWALD G, ELEZOVIC I, et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(5): 371-379.
- [19] DIMICHELE D M, HOOTS W K, PIPE S W, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations [J]. *Haemophilia*, 2007, 13(Suppl 1): 1-22.
- [20] ROBERTSON J D, HIGGINS P, PRICE J, et al. Immune tolerance induction using a factor VIII/von Willebrand factor concentrate (BIOSSTATE), with or without immunosuppression, in Australian paediatric severe haemophilia A patients with high titre inhibitors: amulticentre, retrospective study [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5): 1046-1051.
- [21] VAN VELZEN A S, PETERS M, VAN DER BOM J G, et al. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(4): 485-495.
- [22] HAY C R, DIMICHELE D M. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison [J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1335-1344.
- [23] FRANCHINI M, MANNUCCI P M. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(5): 600-608.
- [24] LIM M Y, NIELSEN B, LEE K, et al. Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12 (6): 897-901.
- [25] COLLINS P W, MATHIAS M, HANLEY J, et al. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(5): 787-794.
- [26] LEISSINGER C, JOSEPHSON C D, GRANGER S, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A. A Phase II Study [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(3): 445-458.
- [27] DE COS C, RODRIGUEZ-MARTORELL J. Successful immune tolerance induction with a plasma-derived FVIII concentrate and intravenous immunoglobulins in a pediatric patient with congenital severe hemophilia A and poor prognostic factors [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25(1): 77-80.
- [28] STIEFEL M, PINKWART C, HAASE R, et al. Immune tolerance induction with high-dose FVIII and pulsed intravenous immunoglobulin [J]. *Hamostaseologie*, 2010, 30 (Suppl 1): S119-121.
- [29] KUBISZ P, PLAMENOVA I, HOLLY P, et al. Successful immune tolerance induction consisting of high-dose factor VIII rich in von Willebrand factor and pulsed intravenous immunoglobulin: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2012, 6: 350.

- [30] GANDINI G, FRANCHINI M, MANZATO F, et al. A combination of prednisone, high-dose intravenous immunoglobulin and desmopressin in the treatment of acquired hemophilia A with high-titer inhibitor [J]. *Haematologica*, 1999, 84(11): 1054.
- [31] COLLINS P W, CHALMERS E, HART D P, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition) [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(2): 153-170.
- [32] HAY C R, BROWN S, COLLINS P W, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(6): 591-605.
- [33] FIELD J J, FENSKE T S, BLINDER M A. Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy [J]. *Haemophilia*, 2007, 13(1): 46-50.
- [34] CALLAGHAN M U, FOGARTY P F. What is the evidence for the use of immunomodulatory agents to eradicate inhibitory antibodies in patients with severe hemophilia a who have previously failed to respond to immune tolerance induction [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 405-406.
- [35] MIAO C H. Immunomodulation for inhibitors in hemophilia A: the important role of Treg cells [J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(4): 469-483.
- [36] DIMITROV J D, DASGUPTA S, NAVARRETE A M, et al. Induction of heme oxygenase-1 in factor VIII-deficient mice reduces the immune response to therapeutic factor VIII [J]. *Blood*, 2010, 115(13): 2682-2685.
- [37] LIU C L, YE P, YEN B C, et al. In vivo expansion of regulatory T cells with IL-2/IL-2 mAb complexes prevents anti-factor VIII immune responses in hemophilia A mice treated with factor VIII plasmid-mediated gene therapy [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(8): 1511-1520.
- [38] AMBAGLIO C, LODO F, TRINCHERO A, et al. Plasma exchange and immunosuppressive therapy in a case of mild haemophilia A with inhibitors and a life-threatening lower limb haemorrhage [J]. *Blood Transfus*, 2014, 12(1): 119-123.
- [39] RECH J, HUEBER A J, LEIPE J, et al. A case report of plasma exchange, steroids, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in acquired factor VIII inhibitors [J]. *Ther Apher Dial*, 2008, 12(5): 406-408.
- [40] RIVARD G E, ST L J, LACROIX S, et al. Immunoabsorption for coagulation factor inhibitors: a retrospective critical appraisal of 10 consecutive cases from a single institution [J]. *Haemophilia*, 2003, 9(6): 711-716.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-02-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.019

· 综述 ·

儿童难治性肺炎支原体肺炎抗菌药物治疗进展

贺晓露 综述,李渠北 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)04-0054-04

Progress of Antibacterial Treatment in Children with Refractory *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia

He Xiaolu, Li qubei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

肺炎支原体(*mycoplasma pneumoniae*, MP)是学龄期及青少年期儿童感染的重要病原之一。MP是5~15岁儿童社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)的常见病原,占10%~30%^[1],且有逐年增高趋势。一般肺炎支原体肺炎(*mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)对大环内酯类抗菌药物治疗有效,但有些病例在大环内酯类抗菌药物常规治疗 ≥ 7 d后,临床症状加重,高热持续不退,肺内病变加重甚至出现肺外并发症,称之为难治性肺炎支原体肺炎(refractory *mycoplasma pneumoniae pneumonia*, RMPP)^[2-3]。RMPP

患儿易发生坏死性肺炎,遗留肺不张、支气管扩张、闭塞性细支气管炎等并发症,造成日后反复感染,影响生命质量。

目前对RMPP的治疗,主要有抗菌药物治疗、免疫治疗和介入治疗。MP因缺乏细胞壁,对作用于细胞壁合成的抗菌药物如 β -内酰胺类不敏感,但对大环内酯类、四环素类、喹诺酮类、氨基糖苷类等作用于蛋白质合成的抗菌药物敏感。四环素类抗菌药物可引起牙齿及牙釉质发育障碍,婴幼儿骨骼生长抑制,孕妇、哺乳期妇女及<8岁儿童禁用;喹诺酮类抗菌药物可引起幼年动