

作者的接受程度。

## 8 儿科罕见病临床试验

罕见病在儿科疾病中占较高比例,尤其是一些遗传性疾病,多在儿童阶段出现并进展。

罕见病的非临床研究是很有价值的,例如可靠的动物模型可以为临床试验的设计提供有用的信息,非临床药代动力学数据也可以为剂量和给药途径的选择提供依据。

对于罕见病临床试验,对照试验同样是被优先选择的试验方法。应结合疾病的流行病学、试验评价方法和统计学假设确定合理的试验样本量。

对于主要疗效终点的选择,在一些情况下,“最合适的”临床终点可能未知。替代终点是可以被接受的,但必须在方案中说明其合理性,以及与临床疗效之间的明确关系。在替代终点无法确定时,可以收集所有合理的终点,以获得更多的信息,然后在最终研究报告中呈现所有的数据,尽量确定终点的评价优先级。

罕见病自然病程的信息可能为药物有效性和安全性的评估提供帮助,例如用作历史对照。应建立患者疾

病信息数据库,以帮助评价新药物或新疗法可能带来的获益,还可通过这些信息捕获重要的可能被忽略的数据。对于非常罕见的疾病,建议每一位参与研究的患者提供尽可能多的信息。

### 英文缩写:

- AAP: American Academy of Pediatrics, 美国儿科学会;
- CFDA: China Food and Drug Administration, 国家食品药品监督管理总局;
- DMC: Data Monitoring Committee, 数据监察委员会;
- DSMB: Data and Safety Monitoring Boards, 数据和安全监察委员会;
- DSMC: Data and Safety Monitoring Committee, 数据和安全监察委员会;
- ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 人用药品注册技术规范国际协调会;
- PK: Pharmacokinetics, 药代动力学;
- PD: Pharmacodynamics, 药效学。

(来源: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/146408.html>)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.017

• 综述 •

# 新生儿继发性凝血功能障碍病因研究进展

欧容 综述, 徐酉华 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0047-04

## Progress of Etiology of Secondary Coagulopathy in Newborn

Ou Rong, Xu Youhua (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

凝血功能障碍是指由遗传性或获得性凝血因子缺乏或功能异常导致的出血性疾病。凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT) 延长 3 s 以上, 活化部分凝血活酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 延长 10 s 以上, 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 不在其正常范围均视为异常。出血性疾病约占血液系统疾病的 30%, 凝血功能障碍是其重要原因, 约占我国小儿出血性疾病的 12%<sup>[1]</sup>。凝血功能障碍患儿常见皮肤黏膜、消化道、泌尿道的出血及深部组织血肿等, 严重者因颅内出血致死或遗留中枢神经系统后遗症。原发性凝血功能障碍主要病因为凝血因子缺乏, 而继发性凝血功能障碍的病因较多且发生率高。现

就新生儿继发性凝血功能障碍病因的研究进展作一综述。

### 1 新生儿凝血功能特点

新生儿脏器发育不完善, 凝血系统处于不断发育、动态变化中, 其功能随年龄的增长而改善, 因此在新生儿期可出现阶段性凝血功能降低。正常新生儿的凝血及抗凝因子均处于低水平平衡状态, 并未增加新生儿出血及血栓形成的风险。在窒息、感染等疾病状态下, 新生儿脆弱的凝血系统易失衡出现自发性出血及创伤后出血时间延长, 增加颅内出血的风险, 早产儿、极低出生体重儿尤为明显。

作者简介: 欧容 (1989 ~), 女, 硕士, 医师, 主要从事儿童血液系统疾病研究, E-mail: 424328367@qq.com。

### 1.1 新生儿凝血系统

新生儿凝血系统主要表现为各种凝血及促凝因子水平低下,如维生素 K 依赖因子、接触活化因子等。初生时凝血酶原只有成人的 25%,早产儿更明显,可低至成人的 10%,生后 2~3 d 最低<sup>[2]</sup>。其原因是新生儿期肝脏功能不成熟及肝酶活性低下导致凝血因子合成减少、合成的凝血蛋白功能不全及出生时机体处于高凝状态凝血因子消耗增多<sup>[3]</sup>。Andrew M 等<sup>[4]</sup>对健康胎儿及新生儿凝血因子水平进行研究,结果表明:(1)新生儿期各凝血因子发展不一致;(2)凝血因子水平随胎龄增长不断升高;(3)新生儿出生后凝血因子水平随日龄增加不断升高;(4)新生儿多数凝血因子水平只有成人的 34%~65%。

### 1.2 新生儿抗凝系统

(1)细胞抗凝:肝细胞及单核巨噬细胞;(2)体液抗凝:抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、 $\alpha_2$ -巨球蛋白( $\alpha_2$ -M)、肝素辅因子Ⅱ(HCⅡ)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)、组织途径抑制物(TFPI);(3)纤维蛋白溶解系统:纤溶酶原。细胞及体液抗凝通过灭活凝血酶或活化的凝血因子发挥抗凝作用,纤溶系统通过激活纤溶酶(原)而发挥抗凝作用。新生儿出生时血浆中 TFPI 约为成人的 20%,而 PC、PS 约为成人的 35%<sup>[5]</sup>。新生儿抗凝因子水平低下,与婴儿及儿童相比,在感染、窒息、置管等情况下更容易发生血栓。

## 2 继发性凝血功能障碍的病因

新生儿继发性凝血功能障碍的病因主要是维生素 K 绝对或相对缺乏引起凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ水平及活性低下,其次是继发于肝病的凝血因子合成减少或继发于感染、缺氧等疾病状态。大量凝血因子消耗、纤溶酶原亢进,常致严重出血,而医源性抗凝及凝血因子丢失引起的出血少见。

### 2.1 维生素 K 缺乏

在继发性凝血功能障碍中,儿科以维生素 K 缺乏引起的维生素 K 依赖的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ异常最常见。维生素 K 缺乏使  $\gamma$ -谷氨酸羧化酶活性降低<sup>[6]</sup>,凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的氨基酸残基羧化为  $\gamma$ -氨基谷氨酸过程障碍,不能暴露  $Ca^{2+}$  结合位点,导致凝血蛋白活化障碍。新生儿出生时几乎都有维生素 K 的相对缺乏,约 50% 的新生儿在生后第 5 天可以检测到维生素 K 缺乏<sup>[7]</sup>。Shah F U 等<sup>[8]</sup>对 42 例出血新生儿进行分析,其中 76.2% 出生时未给予维生素 K。在新生儿中,维生素 K 依赖因子的凝血功能仅为正常成人的 30%~60%,如果不预防性使用维生素 K,则有 0.25%~1.70% 的新生儿发生早期和经典维生素 K 缺乏性出血(vitamin K deficiency bleeding, VKDB),有 4.4/100 000~7.2/100 000

的新生儿发生晚发型 VKDB<sup>[9]</sup>,其中近 2/3 出现颅内出血<sup>[10]</sup>,导致较高的病死率(10%~15%)和神经系统后遗症发生率(40%)<sup>[11]</sup>。

2.1.1 维生素 K 来源不足 维生素 K 由母体供给、饮食摄入和肠道菌群合成,其缺乏原因:(1)胎儿期维生素 K 血浆浓度不及母体的 10%,新生儿初生时(尤其是早产儿、小于胎龄儿)体内维生素 K 常低于 0.2 mg/L<sup>[9]</sup>,明显低于成人正常血浆维生素 K 浓度(0.5~2.0 mg/L);(2)母乳中维生素 K 水平低下(15  $\mu$ g/L),供给的维生素 K 少,且在新生儿期缺乏大肠埃希菌等肠道菌群,维生素 K 的合成低下;(3)已建立正常肠道菌群的患儿,连续使用广谱抗生素超过 5 d,尤其是  $\beta$ -内酰胺类广谱抗生素,导致肠道菌群失调或无菌状态,影响维生素 K 的合成。

2.1.2 维生素 K 吸收障碍 新生儿肠道维生素 K 的吸收率为 30%,明显低于成人的 50%~70%<sup>[12]</sup>。新生儿体内维生素 K 储存量低,是最易缺乏的脂溶性维生素。此外小肠结肠炎、长期慢性腹泻、肠道吸收功能障碍都可引起维生素 K 吸收障碍。

2.1.3 维生素 K 拮抗剂 母体使用维生素 K 拮抗剂如抗惊厥药(苯巴比妥)、抗凝药(华法林)、抗结核药等,通过胎盘、乳汁进入小儿体内,诱导肝线粒体酶增加,加速维生素 K 的降解或阻断维生素 K 循环而导致维生素 K 缺乏。妊娠后期母体使用双香豆素、大剂量苯巴比妥治疗,可致胎儿严重出血,甚至死胎。因此母孕期及产后长期应用此类药物,应注意母体及新生儿维生素 K 的补充。

### 2.2 肝脏因素

肝脏是合成凝血蛋白场所,除凝血因子Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ外,所有的凝血因子及部分抗凝因子均在肝脏合成<sup>[13]</sup>。胆汁合成、分泌不足影响脂溶性维生素(凝血维生素及维生素 K)的吸收, $\gamma$ -谷氨酸羧化酶活性及水平低下,肝脏活化凝血因子受限。肝素酶合成减少,肝素灭活能力下降,肝素含量增高。肝细胞表达低水平的 TF(tissue factor, TF)是介导肝脏促凝活性主要物质<sup>[14]</sup>。小鼠肝脏表达的 TF 介导整个肝脏促凝活性的 80%<sup>[15]</sup>。肝脏功能不成熟、急性肝损伤或慢性肝病都会导致凝血过程失衡。

2.2.1 肝功能不成熟 新生儿肝脏占体质量的 4%,胎龄 12 周可检测到胆汁分泌,出生后 2 年肝功能基本成熟<sup>[16]</sup>。凝血蛋白的合成、脂溶性维生素的吸收及肝酶合成、活性调节可随胎龄、日龄增大而改善,新生儿肝脏功能不成熟,其合成凝血蛋白明显不足。因此,在检测新生儿凝血功能时,应注意新生儿不同胎龄、日龄时肝脏功能发育不同对凝血功能的影响。

2.2.2 肝脏疾病 新生儿期肝脏疾病主要是影响肝酶活性及促进 TF 释放、活化。通过建立小鼠肝脏疾病模

型发现,1% 正常水平的 TF 产生 95% 的凝血效应<sup>[14]</sup>。肝脏疾病时通过 TF 释放激活外源性凝血途径。新生儿最常见的肝病为巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染,在我国活产新生儿中 CMV 感染率在 1.12% ~ 27.2% 之间<sup>[11]</sup>。胆汁淤积性肝病次之,在足月新生儿中发生率约 1/2 500,早产儿发生率更高<sup>[17]</sup>,其重要并发症为 VKDB。相关报道显示,新生儿出血性疾病患儿中约 1/2 有胆汁淤积性肝病疾病基础<sup>[18]</sup>。

### 2.3 凝血因子消耗

全身感染、窒息、缺氧、休克、血液浓缩等可激活内外源性凝血系统、减弱抗凝系统使机体处于高凝状态消耗凝血因子,从而导致凝血功能障碍。新生儿凝血因子消耗最常见病因:(1)感染。感染刺激机体释放细胞因子如白介素-6、白介素-1、肿瘤坏死因子等,上调 TF 表达从而激活外源性凝血系统;炎症反应损伤血管内皮,激活内源性凝血途径。El Beshlawy A 等<sup>[19]</sup>对 30 例脓毒症新生儿研究表明,所有脓毒症患儿均有抗凝系统抑制,血浆蛋白 C 水平显著降低,33% 的患儿发展为弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)。重症感染占 DIC 病因的 30% ~ 40%。(2)缺氧。缺氧也是新生儿凝血障碍的重要病因。Ivanov D 等<sup>[20]</sup>通过对 72 例缺氧新生儿凝血功能检测发现,缺氧新生儿 APTT、PT、TT 与正常新生儿比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其中 40 例产时严重缺氧新生儿中 13 例出现 DIC,32 例生后患肺炎并发严重缺氧的患儿中 9 例出现 DIC。Salonvaara M 等<sup>[21]</sup>对 125 例早产儿凝血因子进行检测,结果显示,轻度窒息组患儿凝血因子 II、V、IX、X 水平明显降低,严重窒息的新生儿中有 1/3 出现 DIC。

### 2.4 其他因素

2.4.1 输注大量库存血 血液采集后凝血因子活性受保存条件及时限等因素影响活性逐渐降低。凝血因子 FVIII、FIX 活性下降明显,在 25 °C 保存 24 h 的库存血中 FVIII 活性降至 49.13%,而 FIX 活性降至 15.59%,影响内源性和外源性凝血途径,影响凝血功能<sup>[22]</sup>。红细胞悬液移去大部分血浆呈缺乏凝血因子状态,大量输注缺乏凝血因子的库存血稀释体内富含凝血活性的血液,可造成稀释性低凝状态。李春岭<sup>[23]</sup>通过回顾性研究发现,380 例大量输血患者伴有出血倾向的有 16 例。Pham H P 等<sup>[24]</sup>报道,44 例大量输血 (massive transfusion, MT) 的严重创伤患者有 44% 发生严重凝血功能障碍。在换血疗法中,换血量达总血容量 2 倍,为补充凝血因子,目前多主张悬浮红细胞与新鲜冰冻血浆按 2 : 1 配比输注<sup>[25]</sup>。

2.4.2 肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 在新生儿 ICU 中约 70% 新生儿使用 PN,可出现肝功损害、胆汁淤积即肠外营养相关性肝病 (parenteral nutrition-associated liver disease, PNALD)。PNALD 的发生率与 PN 的使用

时间、PN 成分、胎龄、出生体质量相关<sup>[26]</sup>。凝血功能障碍是 PNALD 重要并发症,且 PN 组成成分可直接影响凝血功能。50% 的超低出生体质量儿 (extremely low birth weight, ELBW) 在使用 PN 两周后出现胆汁淤积,并且严重程度与使用时间长短呈正相关<sup>[25]</sup>。

### 3 结语

正常新生儿各脏器不成熟,尤其肝脏不成熟对凝血功能影响显著,使凝血与抗凝系统处于低水平平衡状态。正常新生儿凝血功能检测结果异常而无出血表现者,需考虑因新生儿凝血系统发育不成熟所致的一过性凝血功能障碍。继发性凝血功能障碍的病因中以维生素 K 缺乏最常见,其次是感染、缺氧、肝脏疾病等因素,长期静脉营养、大量输注库存血等较少见。因此,可通过补充维生素 K、治疗原发疾病等纠正凝血功能障碍,从而防治新生儿出血性疾病。

### 参考文献:

- [1] 沈晓明. 临床儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 777-781.
- [2] REVEL-VILK S. The conundrum of neonatal coagulopathy [J]. ASH Education Program Book, 2012(1): 450-454.
- [3] 赖冬波, 林慧玲, 叶铁真, 等. 新生儿脐带血凝血因子活性水平影响因素的研究 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(3): 310-315.
- [4] ANDREW M, PAES B, MILNER R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant [J]. Blood, 1987, 70(1): 165-172.
- [5] 李建新, 杨会林. 儿童凝血和抗凝系统的发育与成熟 [J]. 血栓与止血学, 2010, 16(4): 172-176.
- [6] CARD D J, GORSKA R, CUTLER J, et al. Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research [J]. Molecular nutrition & food research, 2014, 58(8): 1590-1600.
- [7] 毕玫荣, 张岩. 新生儿凝血特点及其影响因素 [J]. 国外医学: 妇幼保健分册, 2005, 16(1): 15-17.
- [8] SHAH F U, AQEEL M, KHAN J, et al. Hemorrhagic disease of the newborn: clinical presentation and response to treatment with vitamin K [J]. Gomal journal of medical sciences, 2013, 11(1): 101-104.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis-tennessee, 2013 [J]. Morbidity and mortality weekly report, 2013, 62(45): 901.
- [10] PER H, ARSLAN D, GüMüS H, et al. Intracranial hemorrhages and late hemorrhagic disease associated cholestatic liver disease [J]. Neurological sciences, 2013, 34(1): 51-56.
- [11] DALLAR Y, TIRAS U, CATAKLI T, et al. Life-threatening intracranial bleeding in a newborn with congenital cytomegalovirus infection: late-onset neonatal hemorrhagic disease [J]. Pediatric hematology-oncology, 2011, 28(1): 78-82.
- [12] SINGH M. Vitamin K during infancy: current status and recommendations [J]. Indian pediatrics, 1997, 34(8): 708-712.

- [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<sup>[1]</sup>, 其抑制物的产生率报道不一, 累积发生率可达 32.4%<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。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