

- [2] 方瑞, 都鹏飞. 血清高敏 C-反应蛋白联合降钙素原对足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的预测价值[J]. 重庆医学, 2019, 48(23): 66-69.
- [3] SCHOLTZEK A D, HANKE D, EICHORN I, et al. Heterogeneity of antimicrobial susceptibility testing results for sulfamethoxazole/trimethoprim obtained from clinical equine *Staphylococcus aureus* isolates using different methods [J]. Vet Microbiol, 2020, 242: 108600. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108600.
- [4] PETERSON S W, MARTIN I, DEMCZUK W, et al. Multiplex real-time PCR assays for the prediction of cephalosporin, ciprofloxacin and azithromycin antimicrobial susceptibility of positive *Neisseria gonorrhoeae* nucleic acid amplification test samples [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(12): 3485-3490.
- [5] 李海英, 陈真真, 江倩男, 等. 早发型和晚发型新生儿败血症的临床特征分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(4): 502-505.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257.
- [7] 史源. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 版)解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(11): 801-804.
- [8] 吕华, 孙伟, 顾美虹, 等. 浙江大学医学院附属儿童医院 2013-2017 年新生儿重症监护室医院感染变化趋势分析[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(9): 552-555.
- [9] AL-ASADY F M, AL-SARAY D A, OBED A W. Incidence of septicemia. Etiology and antimicrobial susceptibility testing among patients admitted to tertiary care hospital [J]. J Infect Dev Ctries, 2020, 14(12): 1387-1394.
- [10] MIYATA E, KUDO T, IKUSE T, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection based on the antimicrobial susceptibility test in children: a single-center study over 12 years [J]. Helicobacter, 2021, 26(1): e12764.
- [11] 李秀兰, 钟晓云, 吴艳. 新生儿早发型与晚发型败血症临床特征及病原学研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6): 594-599.
- [12] 杨蓉. 新生儿败血症 274 例病原菌分布及耐药性调查研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8): 1908-1911.
- [13] LEE K S, LEE S M, OH J, et al. Electrical antimicrobial susceptibility testing based on aptamer-functionalized capacitance sensor array for clinical isolates [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13709.
- [14] ASAI T, USUI M, SUGIYAMA M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates obtained from wild mammals between 2013 and 2017 in Japan [J]. J Vet Med Sci, 2020, 82(3): 345-349.
- [15] 董宏亮, 刘宪, 张默吟, 等. 2013-2018 年某医院大肠埃希菌对常用抗菌药物敏感性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(12): 1801-1805.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-11-30 修回日期:2021-12-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.011

• 论 著 •

5 例儿童 A 型血友病合并凝血因子Ⅷ抑制物生成临床回顾性分析

易维佳, 郭玉霞, 曾星, 屈泽欣, 肖剑文 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要]目的:通过回顾性分析 5 例血友病 A(HA)合并凝血因子Ⅷ(FⅧ)抑制物生成的病例资料,以指导制定 HA 治疗方案。方法:回顾性分析 5 例 HA 合并 FⅧ抑制物临床特征,采用聚合酶链式反应(PCR)技术及 DNA 测序分析检测血友病相关基因突变情况。结果:5 例患儿均为男性,均于外院接受基因重组 FⅧ按需治疗。5 例均进行患儿及母亲 HA 基因检查,为母亲遗传所致。发现抑制物时中位年龄 24 个月。出血停止后 5 例均不愿诱导免疫耐受治疗。病例 1 小剂量艾美赛珠单抗预防,病例 3 及病例 4 接受四因子凝血酶原复合物按需治疗,病例 2 继续第三代基因重组 FⅧ标准预防,病例 5 第三代基因重组 FⅧ低剂量预防治疗。随访至 2021 年 1 月,随访时间(7.60±1.75)月,3 例高滴度患儿抑制物仍>5 BU/mL,2 例患儿抑制物已恢复正常。结论:重型 HA 患儿接受 FⅧ治疗后均可能出现抑制物,抑制物的产生与遗传及治疗因素均有密切关系。HA 伴抑制物患儿发生出血事件后,应根据患儿出血情况、家庭具体情况尽可能选择恰当的止血方案,降低残疾及死亡风险。

[关键词]血友病 A;抑制物生成;治疗;艾美赛珠单抗

[中图分类号]R725.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0037-05

Clinical Retrospective Analysis of 5 Children with Hemophilia A Complicated with Recombinant Factor Ⅷ Inhibitor Formation

Yi Weijia, Guo Yuxia, Zeng Xing, Qu Zexin, Xiao Jianwen (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Objective: To retrospectively analyze the clinical data of 5 cases of hemophilia A (HA) complicated with recombinant factor VIII (FVIII) inhibitor formation, so as to guide the treatment of HA. **Methods:** The clinical characteristics of 5 cases of HA complicated with FVIII inhibitor formation were retrospectively analyzed, and the mutation of hemophilia-related genes was detected by polymerase chain reaction (PCR) technology and DNA sequencing analysis. **Results:** All of the 5 patients were male and received gene FVIII on-demand treatment in other hospitals. Five cases were tested for HA genes in the children and mothers, and all were due to maternal inheritance. The median age at inhibitor discovery was 24 months. Five cases were unwilling to induce immune tolerance therapy after the bleeding was stopped. Case 1 received low-dose emecizumab prophylaxis, case 3 and 4 received on-demand treatment with four-factor prothrombin complex concentrate, case 2 continued standard prophylaxis with third-generation recombinant FVIII, and case 5 received low-dose prophylaxis with third-generation recombinant FVIII. The follow-up period was (7.60±1.75) months until Jan. 2021. The inhibitor in 3 children with high titer was still >5 BU/mL, and the inhibitor in 2 children had returned to normal state. **Conclusion:** Inhibitors may occur in children with severe HA treated with FVIII, and the production of inhibitor is closely related to both genetic and therapeutic factors. After bleeding events in HA children with inhibitor, the appropriate hemostatic scheme should be selected as far as possible according to the bleeding situation of the child and the specific situation of the family, so as to reduce the risk of disability and death. **[Keywords]** haemophilia A; inhibitor formation; treatment; emecizumab

A 型血友病(hemophilia A, HA)是 X 连锁隐性遗传的出血性疾病,因基因缺陷导致凝血因子Ⅷ(FⅧ)缺乏或功能障碍,临床上表现为反复外伤后出血难止或出血不止。HA 发病率无明显地区及种族差异,男性发病率为 1/5 000。随着 FⅧ替代治疗尤其是预防性输注的应用,该病的生存率已极大提高。但随着外源性 FⅧ输注的推广,部分患者可以产生 FⅧ同种抗体(即 FⅧ抑制物)并降低 FⅧ输注效果,提高了患者出血风险,增加了致残致死率,也加重患儿家庭及社会经济负担。本研究对 5 例 HA 患儿的临床特征、风险因素及治疗策略的分析评估,为制定针对 FⅧ抑制物产生的预防和治疗策略提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1-10 月重庆医科大学附属儿童医院收治的 5 例 HA 合并 FⅧ抑制物患儿为研究对象,纳入研究的患儿均为男性,回顾性分析其发病年龄、基因分型、治疗方案、出血事件与暴露日(exposure day, ED)、抑制物产生的时机及风险、出现抑制物后的治疗策略、出血及抑制物的随访情况等。

1.2 方法

初诊时采集枸橼酸抗凝静脉血 3 mL, 2 500×g 离心 5 min 后取血浆 500 μL,法国 Stago 全自动凝血分析仪及配套试剂,按照说明书要求检测凝血功能、血小板聚集功能、FⅧ活性,凝血功能包括纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶时间。若患儿有严重出血事件需输注血液制品,则以上检测均在停用血液制品 5~7 d 后进行。

APTT 超过正常参考值 10 s 判定为延长, FⅧ活性<40% 判定为 FⅧ水平降低。临床诊断 HA 后,采集患儿及母亲外周血送第三方检验公司进行 FⅧ活性复核、APTT 纠正试验、血管性血友病因子(vWF)检测,采用聚合酶链式反应及 DNA 测序分析检测血友病相关基因突变情况。

抑制物筛选采用 APTT 纠正试验,即正常血浆与患儿血浆按照 1:1 混合后,即刻与 37 ℃ 孵育 2 h 后再测定 APTT,并与正常人和患儿本身 APTT 进行比较,若不能纠正则考虑患儿可能有 FⅧ抑制物。确诊试验送第三方检验公司,采用 Bethesda 法检测。即将不同稀释度的患儿血浆与正常血浆按照 1:1 混合后孵育 2 h,测定残余 FⅧ活性,接受艾美赛珠单抗治疗的患儿采用牛源性血浆检测抑制物水平。使正常血浆 FⅧ活性降低 50% 为 FⅧ抑制物含量 1 个 Bethesda 单位(Bethesda unit, BU),此时患者血浆稀释度的倒数即为抑制物滴度(BU/mL)。滴度≥0.6 BU/mL 判定为抑制物阳性,若抑制物滴度>5 BU/mL 为高滴度抑制物,抑制物滴度≤5 BU/mL 为低滴度抑制物;抑制物监测过程中出现过高滴度抑制物,则定义为抑制物高反应性^[1]。

2 结果

2.1 一般资料

5 例患儿均为男性,发病时均有皮下血肿,2 例有颅内出血,均无血友病家族史。发病中位年龄为 4 个月,确诊中位年龄为 5 个月。患儿均有 APTT 延长为(94.64±14.72)s 及 FⅧ活性<1%,纠正试验均可被正常血浆纠正,vWF 正常。5 例均进行患儿及母亲 HA 基因检查,为母亲遗传所致,无自发突变,见表 1。

表 1 初诊时患儿一般资料

患儿	发病年龄/月	初诊出血事件	初诊年龄/月	APTT/s	FⅧ活性	基因检查
病例 1	4	皮下血肿	5	71.2	<1	Exon16 无义突变(c. 5553C>A(Cys1851Ter)) Exon14 错义突变(c. 3169G>A(p. Glu1057Lys))
病例 2	1	皮下血肿,颅内出血	1	152.6	0.3	Intron11 错义突变(c. 1752+1G>A)
病例 3	6	皮下血肿	10	81.5	0.6	Exon14 纯合移码突变(c. 2838del(p. Thr949LeufsTer7))
病例 4	10	皮下血肿,颅内出血	13	87.5	<1	Intron22 基因倒位
病例 5	3	皮下血肿	5	80.4	<1	Exon2 剪切突变(c. 25-2A>G)

2.2 确诊后治疗、抑制物检测及转归

5 例患儿确诊 HA(重型)后均于外院接受基因重组 FⅧ按需治疗,出血事件及暴露日均未记录。2 例不规范预防治疗(血源性 FⅧ制剂每次 30~50 IU/kg,每日

1 次,每 2~3 周连用 3 d);1 例标准预防(第三代基因重组 FⅧ,每次 30 IU/kg,每周 3 次);1 例第三代基因重组 FⅧ按需治疗;1 例第三代基因重组 FⅧ和/或血源性 FⅧ按需治疗,见表 2。

表 2 确诊后治疗措施

患儿	血友病治疗方案	Ⅷ因子	用量及用法	高强度暴露
病例 1	标准预防	第三代基因重组 FⅧ	每次 30 IU/kg,每周 3 次	是
病例 2	按需转标准预防	血源性 FⅧ制剂	每次 30~50 IU/kg,每日 1 次,每 2~3 周连用 3 天	是
病例 3	按需转标准预防	血源性 FⅧ制剂	每次 30~50 IU/kg,每日 1 次,每 2~3 周连用 3 天	是
病例 4	按需	第三代基因重组 FⅧ	-	是
病例 5	按需	第三代基因重组 FⅧ和/或血源性 FⅧ	-	否

5 例患儿均因出血难止及 FⅧ止血效果不佳收入我院时检测发现抑制物,发现时中位年龄 24 个月,确诊抑制物时 APTT 延长为(98.10±7.99)s,但与诊断时比较差异无统计学意义($P>0.05$)。5 例 APTT 纠正试验均不能被正常血浆纠正,抑制物高滴度及高反应性 3 例,抑制物低滴度 2 例,见表 3。急性出血期病例 1 因颅内及腹腔出血、失血性休克使用重组活化人凝血因子Ⅶa(rFⅦa),病例 2~4 使用四因子凝血酶原复合物(4F-PCC)和/或新鲜冰冻血浆,例 5 使用加大剂量的重组 FⅧ止血治疗。出血停止后

5 例患儿均不愿接受诱导免疫耐受(immune tolerance induction,ITI)治疗,根据家属意愿,病例 1 给予小剂量艾美赛珠预防(每次 2.6 mg/kg,每 10 天一次,4 次后改为每 14 天一次),病例 3 及病例 4 接受 4F-PCC 按需治疗,病例 2 继续第三代基因重组 FⅧ标准预防,病例 5 给予第三代基因重组 FⅧ低剂量预防治疗(10 IU/kg,每 5 天一次),随访至 2021 年 1 月,随访时间(7.60±1.75)月,3 例高滴度患儿抑制物仍>5 BU/mL,2 例低滴度患儿抑制物已恢复正常。抑制物滴度、治疗方案与出血事件关系见图 1。

表 3 FⅧ抑制物水平及后续治疗方案

患儿	FⅧ抑制物生成年龄/月	抑制物发现的时机	抑制物发现时 APTT/s	抑制物滴度/(BU/mL)	抑制物生成后处理	随访时间
病例 1	12	颅内及腹腔出血	129.6	136.6	急性出血 rFⅦa 及 4F-PCC,艾美赛珠单抗预防	9 个月
病例 2	72	关节手术出血不止	94.6	1.5	4F-PCC 及新鲜冰冻血浆,标准预防	10 个月
病例 3	132	关节出血止血效果不佳	86.5	22.4	4F-PCC 及新鲜冰冻血浆,按需 4F-PCC	5 个月
病例 4	24	肌肉血肿	91.2	19.2	4F-PCC,按需 4F-PCC	12 个月
病例 5	12	关节出血止血效果不佳	88.6	1.76	人重组 FⅧ替代治疗	3 个月

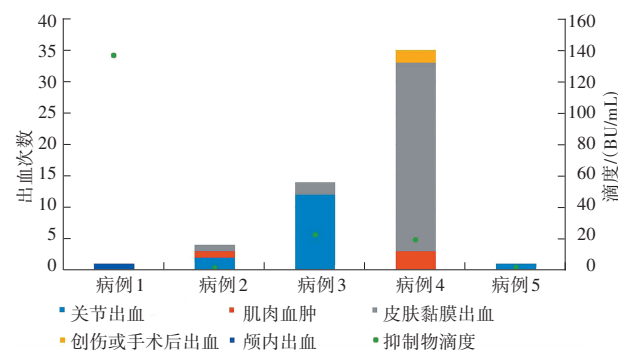


图 1 抑制物水平、治疗方案与出血事件关系

3 讨论

HA 是一种常见的遗传性出血性疾病^[2],表现为出血不止或出血难止,出血的严重程度主要取决于凝血因子水平。FⅧ替代治疗仍然是目前最常用的治疗方法,治疗目的是减少和避免出血。随着经济发展和社会进步,其治疗原则也在不断发生改变。目前针对重型的 HA 患者还是推荐预防性用药,可以减少和避免危及生命以及致残的出血。

反复输注 FⅧ可能会导致体内产生抑制物,即针对外源性 FⅧ产生的同种异体多克隆高亲和力抗体。该抗

体多数为 IgG,主要通过抗原抗体结合灭活 FⅧ;部分抗体具有酶活性,通过水解使 FⅧ失活;部分抗体还可以降低 FⅧ稳定性,加速清除 FⅧ^[3-5]。研究发现抑制物发病率或累积发病率为 5%~32%,大约 1/3 重型 HA 可能产生抑制物,发病率显著高于轻中型患者^[6]。抑制物产生是 HA 最严重的并发症之一,显著增加患者病死率及致残率,因此寻找抑制物产生的高风险因素,尽量避免抑制物产生已经成为 HA 治疗的重点。

抑制物形成受多种因素影响,遗传和治疗因素协同作用促成抑制物产生,也决定了抑制物的严重程度和持续时间。目前认为大片段缺失、无义突变和内含子 22 倒位是重型 HA 抑制物产生的重要因素^[7],本研究中 2 例患儿存在无义突变、内含子 22 倒位等高风险基因突变,因此对于初诊患儿可建议进行基因检测以便指导后续诊疗。

研究显示,血源性 FⅧ含有 vWF 因子,可与 FⅧ结合并封闭表面抗原,从而减少抑制物生成;以蔗糖作为稳定剂的第 2 代基因重组 FⅧ比第 3 代更易于诱导抑制物生成^[8-9],而在本组研究中有 2 例使用第 3 代基因重组 FⅧ,2 例使用血源性 FⅧ,1 例第 3 代基因重组 FⅧ及血源性 FⅧ均有使用,而国内外关于血源性 FⅧ和基因重组 FⅧ制剂导致抑制物发生率仍缺乏结论性依据,尚需进一步研究。

抑制物形成比较明确的治疗相关因素包括高强度

暴露、暴露日和治疗方式等。手术、外伤和/或颅内出血等严重出血事件时,患儿需要接受大剂量或持续 FⅧ输注,即高强度暴露。这样的治疗方式一方面是因组织被破坏释放大炎症因子激活机体免疫系统,另一方面免疫系统激活后持续暴露于 FⅧ,可能会增加抑制物产生的风险。本研究中 4 例患儿有颅内出血、关节手术等严重出血事件、且接受过持续时间>5 d 大剂量 FⅧ输注,这可能是患儿抑制物尤其是高滴度抑制物产生的重要因素。多个研究发现规律的预防治疗可显著降低抑制物发生率和高滴度抑制物风险^[10-11],而预防治疗的频率和剂量并不影响抑制物产生。我国尚属发展中国家,重庆更是处于西部欠发达地区,标准剂量的预防治疗策略难以推广,相当部分家庭甚至只能选择按需治疗。按需治疗并不降低严重出血事件风险,发生严重出血时需要 FⅧ持续且高强度暴露,治疗总费用反而高于低剂量预防治疗的费用,又增加了抑制物产生的风险。本研究中 2 例规范预防治疗患儿虽然产生抑制物但均系低滴度,且随访发现抑制物很快降至正常水平,且出血事件也低于其他患儿。因此,经济欠发达地区 HA 患儿采用低剂量预防治疗可能是减少治疗费用、降低严重出血风险和抑制物产生的有效手段。

研究发现,重型 HA 患儿抑制物一般发生在 50 ED 内,超过 150 ED 后抑制物发生率极低,但高强度暴露时即使已经超过 150 ED 仍然有产生抑制物的风险,因此,监测暴露时间和规范随访抑制物滴度也非常重要。根据最新诊疗指南,在前 150 ED 尤其是前 50 ED 需要定期检测抑制物水平^[1]。而研究中的患儿均未详细记录暴露时间及定期随访抑制物水平,因此病人的规范化诊疗对于抑制物的及时发现及治疗尤为重要。而病例 2 在关节手术前抑制物水平正常,而术后使用 FⅧ出血难止,再次复查时发现低滴度抑制物产生,使用 4F-PCC 止血有效。这提示对于接受大手术和其他高强度暴露时,也应该随访患儿抑制物水平,降低和避免出血风险。

抑制物产生后需要动态监测和清除抗体。目前对于重型 HA 产生抑制物后的治疗主要包括止血和清除抗体。止血主要采用的生物制剂和药物有血源性 FⅧ浓缩物、rFⅧ浓缩物、FⅧ旁路制剂(活化凝血酶原复合物浓缩剂、重组活化的 FⅦ)以及艾美赛珠单抗。出血不严重的 HA 患儿加大 FⅧ剂量仍然有效,病例 5 出血较轻且抑制物系低滴度,故给予大剂量 FⅧ止血治疗。rFⅧa 及 4F-PCC 均是活化血小板表面的磷脂结合而引发凝血酶生成的旁路途径制剂,这两种旁路制剂均可将血栓弹力图相关参数改善至正常或者接近正常,并且这种改善存在剂量依赖性和个体差异。rFⅧa 效果较好但价格昂贵,病例 1 有颅内及腹腔出血且合并失血性休克和颅内高压危及生命,故使用 rFⅧa 止血;病例 2 及病例 3 出血相对较轻,结合家庭经济情况给予 4F-PCC,出血好转后改用新鲜冰冻血浆止血;病例 4 反复中度出血,故给予 4F-PCC 止血。以上患儿均止血有效,无血栓事件发生。提示在经济条件有限的情况下,应该结合患儿出血部位、出血严重程度及家

庭经济情况等选择经济有效的止血方法。

艾美赛珠单抗是一种人源化双特异性单克隆抗体,同时结合 FIXa 和 FX,模拟 FⅧ辅助因子功能,且其免疫原性低,不诱发抑制物产生,可用于预防治疗。艾美赛珠单抗价格昂贵,病例 1 接受减低剂量艾美赛珠单抗治疗,随访 9 个月明显外伤后出血事件 1 次,提示中低剂量给药方式也可能达到相同止血效果,该药物仅需每 2 周皮下给药 1 次,使用方便,值得进一步研究和推广应用。值得注意的是,常规试验方法不适用于监测艾美赛珠单抗使用者 APTT、FⅧ活性及抑制物水平等,需要改用牛源性 FⅧ活性试剂盒的发色底物法进行检测^[12]。病例 3 及病例 4 均系高滴度抑制物、且因经济原因无法使用艾美赛珠单抗预防治疗和/或 rFⅧa,故给予 4F-PCC 或新鲜冰冻血浆按需治疗,分别随访 1 年及 5 个月,均有同一部位反复发生多次出血(>10 次),同时病例 3 因反复关节出血,已出现肘关节僵硬、活动受限等表现,提示按需使用 4F-PCC 或新鲜冰冻血浆可能无法减少出血事件或避免致残。病例 2 及病例 5 均系低滴度抑制物,给予 FⅧ预防治疗后出血事件明显低于病例 3 及病例 4,且随访抑制物均逐渐降至正常水平,提示低滴度抑制物患儿若社会经济条件受限无法接受 ITI 治疗时,规范的 FⅧ预防和定期抑制物监测仍然是较好的治疗方法。

ITI 是目前最广为使用的清除抗体的治疗手段,ITI 尽早使用效果好,且抑制物滴度<10 BU/mL 往往是预示 ITI 治疗成功的有力证据。近期研究显示,ITI 治疗的有效率为 60%~80%,而在国际 ITI 注册中心的研究中,ITI 后完全耐受、部分反应、无反应的比例分别为 69.7%、4.5%、25.8%,多数患者在 6~12 个月获得耐受^[13]。但 ITI 开始治疗的最佳治疗时机及最佳治疗方案仍缺乏强有力临床证据,研究发现伴不良因素患儿使用中,大剂量方案[FⅧ 100~200 IU/(kg·d)],而伴良好因素者大剂量和小剂量[FⅧ 50 IU/(kg·d),每周 3 次]可达到较好效果^[14]。而由于 ITI 治疗时间长且费用昂贵,且需要频繁完成输注 FⅧ,故本组 5 例患儿均未能接受 ITI 治疗,提示社会经济因素等仍然是开展清除抗体治疗的重要阻碍。

综上所述,HA 患儿尤其是重型 HA 患儿接受 FⅧ治疗后均可能出现抑制物,抑制物的产生与遗传及治疗因素均有密切关系。每个初诊患儿若接受基因检查、药物代谢测定并指导规范预防性用药可能降低抑制物产生的风险;FⅧ替代治疗过程应该定期监测抑制物,力争做到早发现、早诊断,尽早清除抗体和调整预防治疗方案,减少出血事件。HA 伴抑制物患儿发生出血事件后,应根据患儿出血情况、家庭具体情况尽可能选择恰当的止血方案,降低残疾及死亡风险。艾美赛珠单抗使用方便,预防用药止血效果良好但价格昂贵,小剂量预防治疗方案可能达到较好预防效果,应进一步研究,制定适合中国的给药方案。

参考文献:

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血友病治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(4): 265-271.

- [2] CARCAO M D. The diagnosis and management of congenital hemophilia [J]. Seminars in thrombosis and hemostasis, 2012, 38(7): 727-734.
- [3] JACQUEMIN M, BENHIDA A, PEERLINCK K, et al. A human antibody directed to the factor VIII C1 domain inhibits factor VIII cofactor activity and binding to von Willebrand factor [J]. Blood, 2000, 95(1): 156-163.
- [4] KAZATCHKINE M D, SULTAN Y, BURTON-KEE E J, et al. Circulating immune complexes containing anti-VIII antibodies in multi-transfused patients with haemophilia A [J]. Clinical and experimental immunology, 1980, 39(2): 315-320.
- [5] GILLES J G, ARNOUT J, VERMYLEN J, et al. Anti-factor VIII antibodies of hemophiliac patients are frequently directed towards nonfunctional determinants and do not exhibit isotypic restriction [J]. Blood, 1993, 82(8): 2452-2461.
- [6] GOUW S C, VAN DER BOM J G, VAN DEN BERG H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study [J]. Blood, 2007, 109(11): 4648-4654.
- [7] GOUW S C, VAN DER BOM J G, VAN DEN BERG H M, et al. Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients [J]. Haemophilia, 2010, 17(2): 275-281.
- [8] DIMICHELE D M. Inhibitors in haemophilia: a primer [J]. Haemophilia, 2000, 6(s1): 38-40.
- [9] GOUW S C, VAN DER BOM J G, LJUNG R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A [J]. New Engl J Med, 2013, 368(3): 231-239.
- [10] SANTAGOSTINO E, MANCUSO M E, ROCINO A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study [J]. British journal of haematology, 2005, 130(3): 422-427.
- [11] 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.
- [12] 陈振萍, 李刚, 李泽坤, 等. 艾美赛珠单抗对血友病 A 凝血试验检测的影响[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(6): 771-775.
- [13] LI Z K, WU R H. Advance research of immune tolerance induction for pediatric hemophilia patients with inhibitors [J]. Chin J Hematol, 2018, 39(7): 612-616.
- [14] NAKAR C, SHAPIRO A. Hemophilia A with inhibitor: immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time [J]. Transfusion and apheresis science, 2019, 58(5): 578-589.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-04-20 修回日期:2021-10-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.012

• 论著 •

英夫利昔单抗与静脉注射免疫球蛋白治疗难治性川崎病疗效比较的 Meta 分析

张琴, 梅昭均, 王燕 (重庆医科大学附属永川医院, 重庆 402160)

[摘要]目的:比较英夫利昔单抗与静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗儿童难治性川崎病(rKD)的有效性和安全性。方法:检索 PubMed、Medline、the Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库收集英夫利昔单抗与 IVIG 治疗 rKD 疗效比较的研究,检索时限为建库至 2020 年 3 月。根据纳入标准及排除标准筛选文献、提取数据及进行质量评价,应用 RevMan 5.3 软件对纳入文献进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项研究,包括 488 例患儿。Meta 分析结果显示,英夫利昔单抗可提高 rKD 治疗有效率(OR=2.45, 95%CI 1.47~4.09, $P=0.0006$)、缩短患儿发热时间(SMD=-2.04, 95%CI -3.96~-0.12, $P=0.04$)。两组患儿冠状动脉扩张发生率(OR=1.10, 95%CI 0.62~1.95, $P=0.74$)、冠状动脉瘤发生率(OR=1.06, 95%CI 0.52~2.17, $P=0.88$)、冠状动脉 Z 值-最大值(SMD=-0.30, 95%CI -0.35~0.95, $P=0.36$)比较差异均无统计学意义。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:与重复给予 IVIG 治疗比较,英夫利昔单抗可提高 rKD 患儿治疗有效率、缩短发热时间,两者安全性相似,但对于心血管尚未发现明显保护作用。受样本量及文献质量限制,本研究结果尚需进一步开展大规模高质量随机对照试验加以验证。

[关键词]难治性川崎病;英夫利昔单抗;静脉注射免疫球蛋白;Meta 分析

[中图分类号]R725.4

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0041-05

Meta-Analysis on Comparison of Efficacy of Infliximab and Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Children with Refractory Kawasaki Disease

Zhang Qin, Mei Zhaojun, Wang Yan (Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

作者简介:张琴(1992.10-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病临床工作,E-mail:1689860129@qq.com。

通讯作者:王燕(1964.07-),女,大学本科,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail:1102582077@qq.com。