

技术·思维

儿童血友病的诊断和治疗

□郭佳 李培岭

血友病是一组X染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病,包括血友病A(凝血因子Ⅷ缺乏症)、血友病B(凝血因子Ⅸ缺乏症)。其共同特点是轻微损伤后长时间出血。严重的器官内出血、颅内出血或意外损伤均可造成死亡,而反复的关节或肌肉出血是致残的重要原因。目前,本病尚无法根治。发现出血并及时规范处理,是预防关节畸形、肌肉挛缩等并发症,降低死亡率的关键。

临床表现

出血症状的严重程度及发病的早晚,与凝血因子的活性水平有关。多数患儿一两岁开始爬行,走路后发病,严重的可在新生儿期发病。

1.皮肤、黏膜出血。皮肤、黏膜为出血好发部位,但较少有皮肤出血点。

2.关节积血。这是最常见且具有特征性的表现,是患儿致残的主要原因;多见于膝关节,其次为踝、腕、肘、肩关节等。急性出血,常有局部红、肿、热、痛和功能障碍;反复出血,可导致关节纤维化、僵硬和畸形、骨质破坏,从而引起功能丧失。

3.深部肌肉软组织出血的发生率仅次于关节出血,多发生在外伤或过度活动后;常见于用力肌群,如腰大肌、腹膜后及臀部肌群等;表现为局部肿胀、疼痛及压迫,甚至导致远端肌肉软组织缺血、坏死。

4.危及生命的出血主要包括颅内出血、颈部、舌或咽喉部出血、胃肠道出血,以及腹腔内出血等。

出血评估

1.危重出血的识别。在可能危及生命的危重出血事件中,无论诊断是否完成,患者需要立即进行凝血因子替代治疗。(1)颅内出血是血友病患儿死亡的主要原因,临床可表现为头痛、恶心、呕吐、嗜睡、意识混乱、抽搐、虚弱或失去意识。(2)颈部/咽喉部出血可由感染、损伤、牙科注射或手术引起,是一种医疗急症,可导致气道阻塞,使患儿出现颈部肿胀、吞咽困难和呼吸困难。(3)危及生命的出血还包括消化道出血、肺出血等。急性胃肠道出血可表现为呕血、便血或黑便。肺出血则表现为咯血、口唇青紫、呼吸急促、呼吸困难。

2.急性关节出血的评估。主要表现为疼痛、肿胀、关节局部皮温增高,以及之前相比活动受限或功能丧失(见表1)。患儿常表现为烦躁哭闹、不愿意活动肢体、姿势不自然。发现这些异常表现后,需要对患儿进行仔细检查:(1)去除患儿的衣服,检查其皮肤,关节是否有青紫和瘀斑。(2)触摸并尝试活动患儿的负重关节,如踝关节、膝关节、肘关节等,观察患儿是否有一侧关节肿大、触摸感觉更热或更饱满;大幅活动关节时,是否出现活动受限、哭闹或抵抗,以判断患儿有无疼痛、发热或肿胀。

实验室检查

1.筛查试验:血小板计数、出血时间、血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原含量。

2.确诊试验:检测血浆FⅧ、FIX活性;依据凝血因子活性的高低,可将血友病分为重型、中型、轻型。

3.基因诊断试验:利用分子生物学技术,发现血友病患儿基因突变位点和形式,并可于产前进行胎儿基因诊断。

诊断

男孩反复发生出血或外伤后出血不止;亲兄弟或母系家族中男性有类似出血史(无相关家族史不能排除诊断);临床表现符合皮下血肿、肌肉血肿、关节积血;活化部分凝血酶原时间延长;确诊依赖于凝血因子Ⅷ、Ⅸ活性测定。

治疗

本病的治疗方法主要为替代治疗,也是目前唯一有效的止血措施。治疗目标是避免关节畸形,减少出血,提高患儿的生活质量。

1.急性出血时执行PRICE原则

制动(prohibition)、休息(rest)、冰敷(ice)、压迫(compression)和抬高(elevation),是血友病患儿发生关节和肌肉出血后的辅助治疗手段,可以帮助患儿止血、缓解疼痛和减轻肿胀。具体操作方法:制动和休息时将出血肢体用枕头或吊带(绷带)抬高并置于舒适体位,限制出血关节活动;用毛巾包住冰块(冰袋)并敷于出血部位,持续15分钟,之后中止20分钟,交替进行;用弹力绷带或弹力袜包扎出血部位,并将出血部位抬高至心脏高度以上,以减缓出血。冰敷或冷敷是控制关节和肌肉出血的重要环节,及时正确地进行冰敷或冷敷可缓解疼痛和肿胀;注意冰敷时长。使用弹力绷带时应注意:如果肌肉出血怀疑有神经受损,则慎用加压法;给关节进行包扎时应使关节稍弯曲,将其固定于功能位置;不要包扎太紧;出血使用凝血因子后加压包扎一般1天~2天。

2.替代治疗
重组人凝血因子Ⅷ制品:首选应用,半衰期为8小时~12小时,需要12小时输注1次,每千克体重每输入1单位可提高凝血因子Ⅷ活性约2%。凝血因子Ⅸ的半衰期为18小时~24小时,24小时输注1次,每千克体重每输入1单位可提高凝血因子Ⅸ活性约1%。
冷沉淀:1单位冷沉淀通常由200毫升血浆制成,每袋容量为20毫升。冷沉淀中FⅧ的含量是血浆的5倍~10倍,对血友病A患儿的治疗效果优于血浆。
凝血酶原复合物:含有凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X,可用于血友病B的治疗。
血浆:血友病A患儿需要输注新鲜血浆或冰冻新鲜血浆,按

1毫升血浆含1单位凝血因子Ⅷ计算;血友病B患儿可输注储存5天内的血浆,一次输入量不宜过多,以每次每千克体重10毫升为宜。

3.药物辅助治疗
去氨加压素(1-脱氧-8-精氨酸加压素):有提高血浆内凝血因子Ⅷ活性和利尿作用,常用于治疗2岁以上轻型血友病A患儿,对于重型血友病A和血友病B无效。常用剂量为每千克体重0.3微克~0.4微克,溶于50毫升生理盐水中缓慢静脉注射(至少30分钟),每12小时1次,可用1天~3天。此药可激活纤溶系统,故需要与6-氨基己酸或氨甲环酸联用。

抗纤溶药物:适用于黏膜出血,但禁用于泌尿系统出血并避免与凝血酶原复合物同时使用。
(1)氨甲环酸(止血环酸):每千克体重10毫克,静脉滴注,每天2次;或每千克体重25毫克,口服,每天3次。
(2)6-氨基己酸:每千克体重50毫克~100毫克,8小时~12小时1次,每天最大剂量5克,静脉滴注。
(3)氨甲苯酸:每千克体重2毫克~6毫克,静脉滴注或口服,每8小时1次。

止痛药:根据病情,选用对乙酰氨基酚和弱/强阿片类药物,或应用COX(环氧合酶)-2类解热镇痛药。禁用阿司匹林或其他非甾体抗炎药。
艾美赛珠单抗:是一种双特异性单抗,在美国和欧盟获批用于并发或不并发FⅧ抑制物的血友病A患儿的常规预防治疗,国内已获批准用于血友病A并发FⅧ抑制物患儿的常规预防治疗。推荐的给药方案为前4周给予负荷剂量每千克体重3毫克,每周1次皮下注射,快速达到目标血药浓度;从第5周起,给予维持剂量每千克体重1.5毫克,每周1次。

4.物理治疗和康复
物理治疗与康复可以预防、减轻肌肉关节的功能障碍,提升患儿的日常活动能力和生活质量,是综合治疗的重要组成部分。通过物理治疗、作业治疗和矫形器具,促进肌肉水肿消失和关节积血吸收,减轻和消除滑膜炎,维持正常肌纤维长度,维持或增强肌肉力量,维持和改善关节活动范围及提高本体感觉和平衡功能。非出血期适当、安全的有氧运动(游泳、慢跑、快走等),配合合理负荷的抗阻训练和自我牵引,对维持肌肉强壮并保持身体平衡,以预防和减少出血的反复发生,非常重要。

预防治疗

1.预防出血:养成良好的生

活习惯,并注意营造安全的日常生活空间,避免发生出血或损伤的潜在危险。注意口腔护理,预防牙周炎和龋齿,避免过多的口腔治疗。避免应用阿司匹林等药物,尽量避免肌肉注射。如果因为外科疾病需要手术治疗,注意术前、术中及术后补充所缺乏的凝血因子。

2.预防治疗:根据1%~5%FⅧ的中型患儿很少发生自发性出血的事实,定期输注FⅧ,维持血浆浓度>1%,从而阻止反复出血导致的相关并发症,是患儿长期预防出血及正常活动的主要手段。但是,预防治疗存在增加抑制物产生的风险,血浆源性制品有增加输血传染病的危险,并大大增加了治疗费用。

(1)预防治疗的方式
临时预防法:在进行较剧烈活动前,一次性注射凝血因子制品,预防活动引起的出血。
短期预防法:在一段时间内(4周~8周),每周注射凝血因子制品2次~3次,防止出血加重或延缓并发症的发生。
长期预防法:坚持长期使用凝血因子制品,保持接近正常人的健康生活。

(2)预防治疗的时机
初级预防:规律性持续替代

治疗,开始于第2次关节出血前,以及年龄小于3岁且无明确证据(查体或影像学检查)证实存在关节病变。

次级预防:规律性持续替代治疗,开始于关节有2次以上出血,但是查体和(或)影像学检查没有发现关节病变。

三级预防:查体和影像学检查证实存在关节病变后,才开始规律性持续替代治疗。
我国血友病治疗指南建议,在发生首次关节出血或严重肌肉出血,或颅内出血,或其他危及生命的出血时,应开始预防治疗。

(3)预防治疗方案
低剂量方案:每次每千克体重10单位~15单位,每周2次~3次。
中剂量方案:每次每千克体重15单位~25单位,每周2次~3次。
大剂量方案:每次每千克体重25单位~40单位,隔天1次。

基于实际情况,我国目前普遍采用以下低剂量方案:血友病A:应用FⅧ制剂,每千克体重10单位,每周2次~3次;血友病B:应用FIX制剂,每千克体重20单位,每周1次。

表1 关节出血症状和体征

出血类型	症状	体征
出血早期	在没有创伤的情况下,活动时感到肿胀、僵硬、不适、疼痛或刺痛	正常活动
中度出血	疼痛	肿胀,活动受限
严重出血	严重疼痛	明显肿胀,几乎完全限制移动

表2 凝血因子Ⅷ和凝血因子Ⅸ的剂量和使用方法

出血程度	凝血因子Ⅷ	凝血因子Ⅸ
早期轻度出血	每千克体重10单位~15单位,每12小时1次,1次~3次	每千克体重15单位~30单位,每天1次,1次~3次
中度出血(明显关节出血、轻度创伤)	每千克体重20单位,每12小时1次,连用2天后,可隔日应用,直至止血	每千克体重30单位,每天1次,直至止血
重度出血(颅内出血、严重创伤和大手术)	首日每次每千克体重50单位,每12小时1次,然后维持凝血因子Ⅷ活性>50%共5天~7天,必要时再维持凝血因子Ⅷ活性>30%共5天~7天	首日每次每千克体重80单位,然后维持凝血因子Ⅸ活性<40%共5天~7天,必要时再维持凝血因子Ⅸ活性>30%共5天~7天

(作者供职于新乡医学院第一附属医院儿科)

医技在线

肝胆管结石是常见的良性胆道疾病,是导致非肿瘤性胆道疾病患者死亡的主要原因。肝胆管结石起病隐匿,发病机制复杂,晚期可并发胆汁性肝硬化、肝实质毁损及肝内胆管癌等,严重影响患者的身体健康和生活质量。部分患者在多次胆道术后,会经常复发胆总管结石及肝内胆管结石,这一直是胆道外科临床治疗的难点。对于这类患者,常规进行开腹肝切除、肝实质切开取石术,风险高,创伤大,且患者恢复缓慢。1981年,国外专家发表为肝胆管结石患者进行经皮经肝胆道镜取石术(PTCS)的文章;1985年,张宝善(国内著名内镜外科专家)等首次报道了应用经皮经肝技术治疗肝胆管结石患者。后来,经过多次改良,经皮经肝技术发展至目前成熟的经皮经肝I期胆道造瘘(PTOBF)碎石取石术,即在术中实时超声引导下经皮经肝穿刺胆管成功后,逐步扩张瘘管至5毫米以上,使用保护性鞘管建立手术通道,应用硬质胆道镜进行取石手术。PTOBF碎石取石术可达82.9%,大大降低结石复发率,具有可操作性强、取石次数少、术中出血量少等优点。

最新的相关指南建议经皮经肝取石的适应证:1.复杂的肝胆管结石。2.因多次胆道或上腹部手术导致腹腔粘连的复发性肝胆管结石。3.胆管空肠吻合术(Roux-en-Y)后吻合口狭窄并发肝胆管结石。4.无法手术的肝胆管肿瘤并发肝胆管结石。5.幼儿、高龄患者、高危患者有肝胆管结石。6.肝移植术后并发肝胆管结石。7.胆道损伤、胆道狭窄、先天性胆道疾病并发肝胆管结石。8.肝胆管结石伴肝硬化失代偿期门静脉高压、肝门区静脉重度曲张、肝门严重转位,或伴门静脉栓塞、门静脉海绵样变。9.终末期胆道疾病。10.胆道结石经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)取石失败,或有上消化道手术史消化道改变者ERCP无法取石。

手术绝对禁忌证:1.重度肝萎缩增生复合征。2.并发大量腹水、凝血功能障碍或严重心肺功能不全。3.并发严重胆汁性肝硬化失代偿、胆源性肝硬化门静脉高压、肝功能Child-Pugh(肝功能分级标准)C级或严重失代偿。4.肝门区胆管重度狭窄难以矫正重建,或胆管壁内静脉曲张。5.术前检查或术中证实胆管癌变且已累及重要的管道结构。

PTOBF碎石取石术常见的并发症包括胆道残余结石、胆道出血、胆漏、胆道再狭窄、气胸、胆汁性胸膜炎,或右侧胸腔积液、反流性胆管炎等。手术后,需要对患者常规随访,随访超声、CT(计算机断层扫描)、MRCP(磁共振胰胆管造影)及实验室检查结果,重点关注有无结石复发、胆管炎、胆道出血、癌变等。

典型病例:患者张某,男性,52岁,以“间断腹痛1年多,加重伴发热1个月”为主诉入院。患者入院后,医生相关检查,诊断其为肝内外胆管结石。患者有3次开放腹部手术取石病史,腹部瘢痕清晰可见。这3次手术让他产生了巨大的心理障碍,他坚决拒绝再行手术。多学科专家讨论后,决定为他进行PTOBF碎石取石术。

本次手术非常成功,耗时1小时,避免了腹部大切口,对患者腹部创伤小,患者的腹壁仅有一个穿刺创口,大大减轻了患者的疼痛。术后一天,患者就可以下床行走。

肝胆管结石目前较常见的治疗路径主要有改良经皮经肝穿刺胆道镜碎石术、传统开放手术、经皮经肝穿刺纤维胆道镜碎石术。传统开放手术依然是技术保障。PTOBF碎石取石术安全性较高,给肝胆管结石患者带来了希望,治疗效果较好。PTOBF碎石取石术采用硬质鞘管,通过鞘管建立操作通道,保护肝穿刺通道,是其最大的特点,并且用硬质胆道镜取石,操作方便,缩短患者的住院时间,降低术后并发症发生率。



患者的影像图

(作者供职于河南中医药大学第一附属医院普外科)

临床在线

隐翅虫皮炎的防治策略

□闫会昌

前段时间,门诊上隐翅虫皮炎病例很多,有时一天多达四五例。那么,隐翅虫皮炎是怎么回事呢?

病例

一位50岁的男性患者,以“躯干多发性红斑、脓疱伴灼痛1天”为主诉就诊。查体:胸腹部多发大小、形状各异的水肿性暗红色斑片,上面多发粟粒至绿豆大小水疱、脓疱,部分脓疱融合成“脓湖”。我详细追问病史。患者说,1天前晨起时,他突然发现皮损,伴局部明显灼痛,无发热等症。我诊断患者为隐翅虫皮炎。

病因

隐翅虫是类蚂蚁样的小飞

虫,属于“隐翅虫科”昆虫,约250种,我国已发现的毒隐翅虫种类主要包括毒隐翅虫、青翅蚊形隐翅虫、黑足蚊形隐翅虫等。

发病机制

不同于常见蚊虫叮咬所致虫咬皮炎的机械性损伤与过敏反应,隐翅虫皮炎本质上属于急性刺激性接触性皮炎。隐翅虫虫体的各节段内均含有毒液,这些毒液呈强酸性。隐翅虫白天多栖息在潮湿的草地等阴暗角落,晚上活跃且有一定趋光性,常成群飞行。夜间,人睡觉时,隐翅虫落于皮肤之上,被人无意间拍死或压死后,虫体破裂,毒液沾染在皮肤上。强酸性的毒液接触皮肤后直接烧伤局部皮肤组织,而摩擦、涂

抹等原因所致毒液沾染的形状也就导致了最终皮损形态的多样性,简单来说就是“摸到哪儿,长到哪儿,摸成什么样子,就长成什么样子”。

绝大多数隐翅虫皮炎是患者晨起时突然发现的,当然也有白天接触隐翅虫后迅速发病者。

临床表现

隐翅虫皮炎本质上属于急性刺激性接触性皮炎。该病需要隐翅虫接触患者的皮肤后才可发病,全身任何地方均可发病,只要有毒液接触就可以发生;相比之皮肤下,皮肤暴露部位接触的机会更多一些,发病也就更常见。

急性期隐翅虫皮炎的典型皮损表现为水肿性鲜红或暗红

色斑片,其上可多发针尖至绿豆大小水疱、脓疱,部分水疱、脓疱可融合,疱壁破裂后遗留糜烂面;皮损形态及分布因毒液接触情况而异。皮损常伴灼痛感、痒感。皮损面积广泛者亦可出现发热、头痛、头晕等系统症状。部分患者可因局部糜烂而继发感染。

预防措施

保持生活环境卫生清洁;消除杂草、垃圾等隐翅虫孳生地;安装纱门纱窗;挂蚊帐;睡觉时要熄灯;发现隐翅虫落在皮肤上,不要直接拍死,而应小心赶走。

治疗与预后

尽早使用肥皂水冲洗皮肤,

祛除虫体汁液残留。

皮损未破溃时,外涂激素类药膏等。

皮损破溃伴糜烂时,可先用1:5000高锰酸钾溶液等湿敷后外涂激素类药膏等。

若出现脓疱、糜烂等表现时,可考虑同时辅助给予抗生素类软膏,以预防感染。

皮损较重、伴系统症状或继发感染者,可依据具体病情加用药物。

隐翅虫皮炎患者多于规范治疗1周~2周后痊愈,但局部可遗留炎症后色素沉着或浅表性瘢痕。

(作者供职于洛阳市东方人民医院皮肤科)

征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:贾领珍
电话:(0371)85967002
投稿邮箱:337852179@qq.com
邮编:450046
地址:郑州市金水区水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部