

## 国内外血液制品上市情况及其临床应用

李茜茜<sup>1,2</sup>, 霍记平<sup>2\*</sup>, 赵志刚<sup>2\*</sup>

(1.首都医科大学 药学院,北京 100069;2.首都医科大学附属北京天坛医院 药学部,北京 100070)

**【摘要】**血液制品在危重症医学、遗传性疾病、自身免疫性疾病及传染性疾病的治疗中占有重要位置。目前,我国上市的血液制品主要包括白蛋白类、免疫球蛋白类和凝血因子类共计13种产品,首个国产重组凝血因子Ⅷ制剂在2019年11月申请上市,国外另有蛋白酶抑制剂和抗凝蛋白类等10余种产品上市。随着血液制品使用量骤增、血浆来源紧缺、进口药品负担过重和潜在病毒感染风险等问题的出现,其临床应用存在较大争议。本研究总结了国内外血液制品的上市情况,阐述了不同血液制品的作用机制和分类,并基于循证依据对其安全性、有效性和经济性进行综述。

**【关键词】**血液制品;人血白蛋白;凝血因子;免疫球蛋白

**【中图分类号】**R457

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2020)01-0001-06

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.001

## Marketing approvals and clinical applications on blood products in China and abroad

LI Xi-xi<sup>1,2</sup>, HUO Ji-ping<sup>2\*</sup>, ZHAO Zhi-gang<sup>2\*</sup>

(1.School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2.Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

血液制品是指从健康人或经特异免疫的人血浆中分离、提纯或应用重组DNA技术制备而来的血浆蛋白组分或血细胞成分的生物制品<sup>[1]</sup>。血液制品在危重病患者、遗传性疾病、自身免疫性疾病的治疗中占有不可撼动的位置<sup>[2]</sup>。由于此类产品的人源性、稀缺性和潜在传染性等特殊性质,其有效性、安全性和经济性一直备受关注<sup>[3]</sup>。本文主要针对我国上市3类品种,即人血白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子的研究和发展现状进行阐述,并对相关血液制品的有效性、安全性和经济性进行综述,以期临床提供指导依据。

### 1 常用血液制品的分类及国内外上市情况

我国上市的血液制品有3大类,即白蛋白类、凝血因子类和免疫球蛋白类,共计13种产品。国外血液制品产业发展较快,另有蛋白酶抑制剂类和抗凝蛋

白类10余种产品已经上市。

### 2 白蛋白类制品

#### 2.1 白蛋白制品的作用机制和分类

白蛋白具有调节血浆渗透压,参与药物、各种离子或脂肪酸的转运,减轻炎症反应,抗血栓形成和组织蛋白互相转化等作用。我国批准人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)的适应证有:休克、水肿或腹水、低蛋白血症、新生儿高胆红素血症、心肺分流术、烧伤、血液透析的辅助治疗、成人呼吸窘迫综合征、脑水肿等引起的颅压升高,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)则未批准脑水肿等引起的颅内压增高。

已上市的国产白蛋白制剂有4种规格:5%、10%、20%和25%,进口制剂有20%和25%2种规格,美国

作者简介:李茜茜,女,硕士研究生在读;研究方向:临床药学;E-mail:lixixi1995@163.com

\*通信作者:霍记平,女,药师;研究方向:临床药理学;E-mail:gaoshan-523@163.com

赵志刚,男,主任药师;研究方向:医院药事管理、临床药学;E-mail:1022zzg@sina.com

上市有5%和25% 2种规格。目前缺乏进口和国产产品一致性评价研究,一项国产与进口产品抽样对比发现,国产制剂中铝离子含量与储存时间有高相关性,在有效期内30%的国产样品铝离子含量超《中华人民共和国药典》标准,这可能与包装材料有关,多层聚乙烯塑料包装制剂铝离子含量增加率最低,中性硼硅玻璃瓶增加率最高<sup>[4]</sup>。由于血浆来源有限且存在病毒传播的风险,重组及经修饰的白蛋白分别作为HSA的替代品和新型药物运输载体是国内外研究的重点,宿主细胞对白蛋白结构的修饰以及宿主残留蛋白可能带来的不良反应值得研究者的关注。

## 2.2 白蛋白制品的有效性

白蛋白是人体天然存在的蛋白,一直是各种危重症的基础治疗药物。2010-2019年多个Meta分析结果显示,HSA在肝硬化、自发性细菌性腹膜炎、低白蛋白血症等疾病的治疗中有效性较为肯定;对卵巢过度刺激综合征的治疗未显示有益,反而可能降低妊娠率;对于急性呼吸窘迫综合征和肝肾综合征具有改善意义但未改善死亡率;针对败血症或败血症休克的疗效则存在较大争议。HSA输注的最佳速度也受到关注,研究发现缓慢的输注速度反而会导致血浆体积膨胀效率降低,但仍需进一步的研究来证实这一发现。

目前指南中有关白蛋白的应用也存在争议。《日本脓毒症诊疗指南2016》推荐脓毒症/感染性休克早期液体复苏不加用白蛋白,而《拯救脓毒症运动:2016国际脓毒症和感染性休克管理指南》建议重度脓毒症液体复苏时可在大量晶体液中加用白蛋白<sup>[5]</sup>,《美国医院联合会人血白蛋白、非蛋白胶体及晶体溶液使用指南(2010版)》指出白蛋白不用于治疗首选,只有在晶体液或非蛋白胶体液无效时才考虑使用5%白蛋白;脑水肿、严重外周水肿、肺水肿或肝硬化腹水必要时可使用25%白蛋白。我国2015版专家共识<sup>[6]</sup>建议外科围手术期需大量补液尤其合并肺损伤需液体复苏患者可补充晶体液时适当补充胶体液,建议选择白蛋白进行以目标为导向的限制性液体治疗。欧洲危重病协会2012版指南则不建议颅脑外伤患者选用白蛋白进行液体治疗。

## 2.3 白蛋白制品的安全性

病毒感染是临床公认血液制品的安全性问题,2

种或以上病毒灭活/去除方法的连用使血液制品的安全性进一步提高。白蛋白制剂中杂蛋白的残留也是引起不良反应的重要原因之一,调查发现我国5家企业的白蛋白制剂纯度具有较大差异,只有1家杂蛋白较少,其余均含有5种及以上杂蛋白。我国现主要应用低温乙醇压滤工艺制备HSA,但是其特异性不高,使与白蛋白等电点相近的杂蛋白共同析出,降低了制剂质量。HSA的制备工艺仍需进一步提高。

HSA临床应用的安全性也应得到关注。2004年的一项大规模随机对照试验研究结果显示,白蛋白导致创伤患者死亡率增高,颅脑创伤患者死亡率明显增高。最新研究发现,血浆置换后输注白蛋白可以使白蛋白得到补充,但可能会加剧血液中凝血因子的稀释程度。半衰期短的凝血因子可在24 h内通过内源合成得到补充,然而半衰期长的凝血因子则不能恢复<sup>[7]</sup>。相对于输注血浆产品,HSA可能会增加凝血功能紊乱的风险,其安全性应该得到进一步大规模实验验证。

## 2.4 白蛋白制品的经济性

研究发现在治疗肝硬化腹水穿刺后的微循环障碍时,血管收缩剂(米多君)在发病率和死亡率方面与白蛋白一样有效,就改善肾脏灌注和钠排泄而言,长期使用米多君可能比短期使用更有效,但米多君的治疗费用明显低于白蛋白<sup>[8]</sup>。我国目前白蛋白产量小、来源少,56%的白蛋白依靠进口,与《美国医院联合会人血白蛋白、非蛋白胶体及晶体溶液使用指南(2010版)》标准相比其适应证符合率<20%<sup>[3]</sup>,因此使用时应认真考虑适应证,减少不必要的医疗资源浪费。

# 3 免疫球蛋白制品

## 3.1 免疫球蛋白制品的作用机制和分类

免疫球蛋白通过抗原抗体特异性结合表现出对特定病原体导致的疾病的预防和治疗作用。目前全球上市的免疫球蛋白制品有20余种,根据血浆特性和制品功能可分为正常人免疫球蛋白和特异性免疫球蛋白。

**3.1.1 特异性免疫球蛋白** 人特异性免疫球蛋白是采用特定疫苗或抗原免疫的健康者或筛选自然感染者的血浆,分离、纯化并经过特异性抗体效价筛选后得到的特异性被动免疫制品,在预防和治疗发病率

高、感染后果严重、无特效治疗方法的感染性疾病中发挥着不可替代的作用。目前,人特异性免疫球蛋白制品有10余种,主要分为4大类:抗病毒类、抗细菌类、抗毒素类以及抗Rh(D)免疫球蛋白类。除此之外,还有丙型肝炎人免疫球蛋白、艾滋病免疫球蛋白等多种在研产品。

**3.1.2 正常人免疫球蛋白** 正常人免疫球蛋白可分为静脉注射用免疫球蛋白、皮下注射用免疫球蛋白和肌肉注射用免疫球蛋白3大类。静脉注射人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulins, IVIG)经静脉注射后约3~5 d达到血管内、外平衡,其半衰期约3~4周,但个体间存在差异;肌肉注射给药后,生物利用度为40%,约2~5 d达到血药浓度的峰值。

### 3.2 免疫球蛋白制品的有效性

免疫球蛋白制品在免疫调节和预防感染性疾病的治疗中具有重要作用,我国批准IVIG的适应证包括原发性免疫球蛋白缺乏症、继发性免疫球蛋白缺乏症和自身免疫性疾病等,美国和欧盟另增加多灶性运动神经病为适应证之一。近10年有研究对免疫球蛋白的有效性进一步验证,Meta分析结果显示IVIG对新生儿败血症、儿童血小板减少性紫癜效果明确。一项回顾对照实验结果表明IVIG联合泼尼松龙琥珀酸钠对无反应的急性川崎病是有效的。除此之外,最新病例报告指出,IVIG对毛细血管渗漏综合征、新生儿严重溶血性疾病和抗糖尿病等疾病具有潜在作用<sup>[9]</sup>。

### 3.3 免疫球蛋白制品的安全性

近年来免疫球蛋白增加血栓形成、溶血及其他不良反应风险等安全性研究不断增加。2010年欧盟审查发现其导致血栓意外增加后将Octagam撤市,2014年加拿大也将其增加血栓发生风险进行更新。一项大规模随机对照试验发现,IVIG输注当天和后一天血栓风险短暂增加,随后1个月该风险有所下降,1年内风险增加约0.7%<sup>[10]</sup>。另有Meta分析证明IVIG组血栓发生风险与对照组无差异<sup>[11]</sup>。

加拿大警戒中心发现IVIG与溶血事件有关<sup>[12]</sup>,主要发生在超过0.5 g/kg的高剂量使用患者中<sup>[13]</sup>。研究发现溶血与免疫球蛋白激活单核吞噬细胞系统,增加抗炎性细胞因子白介素1受体激动剂有关<sup>[14]</sup>,需更多实验尽快对IVIG与溶血风险进行评估和验证。除此之外,研究还发现IVIG最常见的不良反应是头

痛,严重的不良反应包括无菌性脑膜炎、肺栓塞等,妇女、重症肌无力患者和使用较高剂量需给予特别关注<sup>[15]</sup>。我国说明书中明确标示IVIG使用前15 min以1.0 mL/min缓慢滴注,最快滴注速度不得超过3.0 mL/min(约每分钟60滴),密切观察有无不良反应。

### 3.4 免疫球蛋白制品的经济性

截止到2016年底,我国约有27家企业生产IVIG,血浆采集量只有7000吨。IVIG有0.5、1、1.25、2.5、5和10 g 6种规格,每瓶2.5 g的价格在540~720元间。尽管IVIG价格昂贵且医保为乙/丙类报销,但2015、2016两年较前一年的增长率均超过20%,一项多中心研究发现只有19%的相关处方是适当的,与IVIG给药相关的不良反应包括血栓形成、发烧和肾衰竭等导致ICU患者的总死亡率为55%。因此,IVIG的应用应当谨慎权衡利弊,药师也应加强处方审核和管理以确保其使用适当性。

## 4 凝血因子类制品

凝血因子是一系列参与凝血过程的重要分子,与体内抗凝血因子共同维持机体凝血-抗凝平衡。我国国产凝血因子制品主要是以血浆为原料制成的,而国外上市的则以重组制品为主,如重组凝血因子Ⅶa(recombinant coagulation factor Ⅶa, rFⅦa)和重组凝血因子Ⅷ(recombinant coagulation factor Ⅷ, rFⅧ)。

### 4.1 凝血因子Ⅷ

**4.1.1 凝血因子Ⅷ的作用机制和分类** 凝血因子Ⅷ(coagulation factor Ⅷ, FⅧ)是凝血酶敏感因子之一,参与内源性凝血途径。FⅧ基因位于X染色体上,基因突变或缺失会导致甲型血友(hemophilia A, HA),因此该因子又被称为抗血友病因子。我国已上市的有4种国产血源FⅧ和4种进口rFⅧ,详见表1。rFⅧ是最早应用DNA重组技术通过动物细胞培养表达并纯化后得到的重组凝血因子制品,国际上已有10余种rFⅧ上市,我国神州细胞工程企业自主研发的rFⅧ产品于2019年11月首次申报上市,另有正大天晴和成都蓉生药业国产rFⅧ也已经在Ⅲ期临床试验中,但是目前仍没有获批上市的国产rFⅧ。rFⅧ分子结构极其复杂,具有“结构不稳定性”等成为国内企业研发



表1 国内上市FⅧ制品的情况

类别	上市途径	上市时间	来源	半衰期(h)	儿童是否可用	是否含有血管性血友病因子(vWF)
人凝血因子Ⅷ(商品名)						
海莫莱士	国产	1995	血源	8.0~12.0	慎用	是
康斯平	国产	2000	血源	8.0~12.0	慎用	是
绿十字	国产	2000	血源	8.0~12.0	无证据	是
泰邦	国产	2012	血源	8.0~12.0	慎用	是
注射用重组人凝血因子Ⅷ(商品名)						
拜科奇	进口	2007	重组	7.8~15.3 <sup>a</sup> ;14.07±2.62 <sup>b</sup>	是	否
百因止	进口	2012	重组	9.0±1.5 <sup>c</sup> ;9.6±1.7 <sup>d</sup> ;11.8±3.8 <sup>e</sup> ; 12.1±3.2 <sup>f</sup> ;12.9±4.3 <sup>g</sup>	是	否
任捷	进口	2012	重组	8.3±2.7 <sup>h</sup> ;8.03±2.44 <sup>i</sup> ;11.2±5.0 <sup>j</sup>	是	否
科跃奇	进口	2018	重组	12.1±2.7 <sup>k</sup> ;12.0±2.1 <sup>l</sup> ;14.4±5.5 <sup>m</sup> ; 14.2±3.5 <sup>g</sup>	是	否

注: <sup>a</sup>为7.8~15.3岁; <sup>b</sup>为12~33岁; <sup>c</sup>为1个月~1岁; <sup>d</sup>为2~4岁; <sup>e</sup>为5~11岁; <sup>f</sup>为12~17岁; <sup>g</sup>为18岁及以上; <sup>h</sup>为3.7~5.8岁; <sup>i</sup>为12~16岁; <sup>j</sup>为12~60岁首次访视; <sup>k</sup>为0~5岁; <sup>l</sup>为6~12岁; <sup>m</sup>为12~17岁

的重要技术难题,其不仅可以解决原材料紧缺的问题,还可以增加药物半衰期、提高药物治疗的安全性,应鼓励国内企业研发和生产。

**4.1.2 凝血因子Ⅷ的有效性** FⅧ是治疗HA的重要药物。研究发现,FⅧ谷浓度在1%以上的维持时间越长,患者出血的治疗效果和对关节的保护作用越好。rFⅧ可以延长凝血因子的半衰期,从而减少出血性疾病(如血友病)患者的给药频率,并具有较好的控制出血、止血效果,有效防止关节残疾,而血源FⅧ缺乏相关文献依据。因此选择药物时半衰期是重要指标,在个体化治疗时,给予相同剂量和频次的FⅧ制品,选择半衰期较长的产品,有利于保证较好的疗效<sup>[16]</sup>。

**4.1.3 凝血因子Ⅷ的安全性** 国产FⅧ制品均是为血源性,由于某些病毒难灭活、病毒筛查存在“窗口期”等原因具有病毒感染的潜在风险<sup>[17]</sup>。美国目前使用的均为rFⅧ,除第1代产品含有HSA等动物源性成分,第2代即采用蔗糖代替HSA作为稳定剂,降低了病毒传播的潜在风险,并且改善了人源性血浆紧缺的问题<sup>[18]</sup>。

研究发现,静脉血栓形成的风险与FⅧ和血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)的水平相

关<sup>[19]</sup>。血液中FⅧ和vWF的水平分别与7个、11个基因位点等遗传因素具有显著相关性<sup>[20]</sup>,同时FⅧ的半衰期随患者的年龄而增加<sup>[21]</sup>。外源性rFⅧ符合二室模型的一级药代动力学消除规律,体重和给药前vWF的水平是消除率的重要协变量<sup>[22]</sup>。因此应对A型血友病患者血浆中FⅧ的活性进行监测,减少FⅧ导致血栓等不良反应的发生<sup>[23]</sup>。

HA的替代治疗中最严重的并发症是FⅧ抑制物(iFⅧ)的产生,iFⅧ可以降低药物有效性并增加关节残疾的风险<sup>[24]</sup>。欧洲药品管理局认为,目前仍没有确切证据表明重组和人源产品导致抑制物的风险存在差异<sup>[25]</sup>。对于iFⅧ的清除,免疫耐受诱导(ITI)是唯一有效的清除方法。研究显示通过每2次大剂量输入FⅧ的方法进行ITI时,使用人源FⅧ比使用缺少vWF的rFⅧ有效率更高<sup>[26]</sup>;与给予单药rFⅧa相比,FⅧ或FⅧ/rFⅧa联合使用可提供更好的止血效果<sup>[27]</sup>。

**4.1.4 凝血因子Ⅷ的经济性** 我国上市的国产FⅧ制品有200、250、300和400 u 4种规格,400 u规格价格在640~680元间不等,进口rFⅧ有500、1000和1500 u 3种规格,500 u规格价格在2000元以上。预防治疗虽然需终身用药,用药量大、花费高,但预防治疗控制出血及预防关节残疾效果好,性价比更高<sup>[16]</sup>。

## 4.2 其他凝血因子类制品

**4.2.1 凝血酶制品** 凝血酶的局部使用是手术止血的辅助手段。早期病例报道发现局部应用牛凝血酶后会产生获得性因子V抑制剂<sup>[28]</sup>,局部凝血酶(人)则未检测到抑制物的产生<sup>[29]</sup>。2008年FDA批准重组人凝血酶上市,对轻度或中度弥漫性表面出血给药后10 min有效止血,同时携带病毒传播和产生免疫抑制物的风险大大降低,是局部止血的良好替代品。

**4.2.2 纤维蛋白原制品** 目前应用的纤维蛋白原制品有2种:注射用纤维蛋白原和外用纤维蛋白胶。前者仅适用于静脉输注,多用于纤维蛋白原的替代治疗,但有病例报道在应用时出现过过敏性休克等不良反应,因此FDA建议需严密监测患者的超敏反应的早期征兆。外用纤维蛋白制品是含有纤维蛋白原、凝血酶、凝血因子XIII的贴剂,附在创口表面通过模拟凝血及联反应的最后一步增强物理止血的作用。

**4.2.3 凝血酶原复合物** 凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)主要由凝血因子II、VII、IX和X 4种维生素K依赖性凝血因子组成,用于治疗先天性和获得性凝血因子II、VII、IX、X缺乏症。研究发现<sup>[30]</sup>在需要逆转维生素K拮抗剂导致的严重出血或紧急手术中,与新鲜冷冻血浆相比,PCC可降低90 d全因死亡率,国际标准化比值(international normalized ratio, INR)逆转更好且安全性无差异。然而有关PCC的剂量存在争议,澳大利亚《华法林逆转:血栓形成和止血协会共识指南(2013版)》建议解救口服抗凝药的剂量为25~50 IU/kg,但有研究<sup>[31]</sup>认为9 IU/kg即可改善出血症状,对于INR>5的患者还需额外补充新鲜冷冻血浆。因此建议根据患者的体重制定个体化给药方案,监测INR和血栓弹力图是提高用药安全性的重要手段。

## 5 讨论

血液制品由于其来源于人体的天然成分,具有其他药品不可替代的优点,特异性免疫球蛋白的应用范围已扩展到军事领域,在多种疾病预防和治疗中占有重要地位。尽管我国血液制品的制备工艺变革发展较快,但重组血液制品的种类尤其是凝血因子类制品的研发依然面临巨大挑战,重组血液制品的研发不仅

可以降低病毒感染的风险,还可以解决血浆来源短缺和减轻进口药品负担,血液制品应被鼓励研发。目前,多种重组血液制品已在我国进入临床试验阶段,血液制品的临床应用应严格把控安全性并需要持续评估;与此同时,政府应加强监管力度,出台相关法律法规以促进我国血液制品的健康发展,满足临床医学合理使用。

## 【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 章金钢. 血液制品及其在伤病救治中的应用[J]. 军事医学, 2015,(3):161-164.
- [3] 刘忠,孔玉洁,李玲. 白蛋白的药用价值:是否需要重新审视[J]. 中国输血杂志,2018,31(1):1-3.
- [4] 陈宇堃,陈倩茹,邓锋,等. 人血白蛋白中铝离子含量稳定性试验结果的探讨[J]. 中国药品标准,2019,20(4):332-338.
- [5] 安欣,章志丹,马晓春. 2016国际脓毒症和感染性休克管理指南与日本脓毒症诊疗指南之异同[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(4):289-293.
- [6] 中华医学会外科学分会. 外科病人围手术期液体治疗专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(9):960-966.
- [7] Jilma-stohlawetz P, Kursten F W, Horvath M, et al. A model comparing how rapidly transfusion of solvent detergent plasma restores clotting factors versus infusion of albumin-saline [J]. Transfus Apher Sci, 2015, 53(3):360-367.
- [8] Yosry A, Soliman Z A, Elettrey R, et al. Oral midodrine is comparable to albumin infusion in cirrhotic patients with refractory ascites undergoing large-volume paracentesis: results of a pilot study [J]. Eur J Gastroen Hepat, 2019, 31(3):345-351.
- [9] Mullane R, Langewisch E, Florescu M, et al. Chronic systemic capillary leak syndrome treatment with intravenous immune globulin: case report and review of the literature [J]. Clin Nephrol, 2019, 91(1):59-63.
- [10] Speth F, Haas J P, Hinze C H. Treatment with high-dose recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immune globulins in patients with juvenile dermatomyositis who are intolerant to intravenous immune globulins: a report of 5 cases [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2016, 14(1):52.
- [11] Ammann E M, Haskins C B, Fillman K M, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: a systematic review and Meta-analysis of RCTs [J]. Am J Hematol, 2016, 91(6):594-605.
- [12] Taylor E, Vu D, Legare C, et al. Intravenous immune globulin-related hemolysis: comparing two different methods for case assessment[J]. Transfusion, 2015, 55(Suppl 2):S23-S27.
- [13] Berg R, Shebl A, Kimber M C, et al. Hemolytic events associated with intravenous immune globulin therapy: a qualitative analysis of 263 cases reported to four manufacturers between 2003 and 2012 [J]. Transfusion, 2015, 55(Suppl 2):S36-S46.
- [14] Pendergrast J, Willie-ramharack K, Sampson L, et al. The role of inflammation in intravenous immune globulin-mediated hemolysis[J]. Transfusion, 2015, 55(Suppl 2):S65-S73.
- [15] Waheed W, Ayer G A, Jadoo C L, et al. Safety of intravenous

- immune globulin in an outpatient setting for patients with neuromuscular disease [J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(5): 528-537.
- [16] 霍记平, 赵志刚. 凝血因子Ⅷ药品综合评价[J]. *药品评价*, 2018, 15(20): 14-19.
- [17] Badulescu O V, Vintila D, Ciuntu B M, et al. The role of coagulation factor Ⅷ substitution therapy in the management of type a hemophilia complications [J]. *Rev Chim-Bucharest*, 2018, 69(4): 994-996.
- [18] 鲁丹, 曾凡一. 长效重组人凝血因子Ⅷ研究现状及进展[J]. *生物工程学报*, 2018, 34(1): 34-43.
- [19] Rietveld I M, Lijfering W M, Le C S, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor Ⅶ and von willebrand factor [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(1): 99-109.
- [20] Sabater-Ileal M, Huffman J E, De-vries P S, et al. Genome-wide association transethnic Meta-analyses identifies novel associations regulating coagulation factor Ⅷ and von willebrand factor plasma levels [J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 620-635.
- [21] Bjorkman S. Comparative pharmacokinetics of factor Ⅷ and recombinant factor IX : for which coagulation factors should half-life change with age? [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(6): 882-886.
- [22] Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, et al. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor Ⅷ-Single Chain in patients with severe hemophilia[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(6): 1106-1114.
- [23] El A M, Donners A A M, Graat G, et al. Quantification of coagulation factor Ⅷ in human plasma with liquid chromatography tandem mass spectrometry using a selective sample purification with camelid nanobodies [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 175(112): 781.
- [24] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物诊断与治疗中国指南(2018年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10): 793-799.
- [25] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project [J]. *Thromb Haemostasis*, 2015, 113(5): 968-975.
- [26] 樊蓉. 人凝血因子Ⅷ抑制物[J]. *国际生物制品学杂志*, 2017, 40(4): 205-208.
- [27] Doshi B S, Gangadharan B, Doering C B, et al. Potentiation of thrombin generation in hemophilia a plasma by coagulation factor Ⅷ and characterization of antibody-specific inhibition [J]. *Plos One*, 2012, 7(10): e48172.
- [28] Donohoe K, Levine R. Acquired factor V inhibitor after exposure to topical human thrombin related to an otorhinolaryngological procedure [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(10): 1787-1789.
- [29] Minkowitz H, Navarro-puerto J, Lakshman S, et al. Prospective, randomized, phase II, non-inferiority study to evaluate the safety and efficacy of topical thrombin (human) grifols as adjunct to hemostasis during vascular, hepatic, soft tissue, and spinal open surgery [J]. *J Am Coll Surgeons*, 2019, 229(5): 497.
- [30] Hill R, Han T S, Lubomirova I, et al. Prothrombin complex concentrates are superior to fresh frozen plasma for emergency reversal of vitamin k antagonists: a Meta-analysis in 2606 subjects [J]. *Drugs*, 2019, 79(14): 1557-1565.
- [31] Baggs J H, Patanwala A E, Williams E M, et al. Dosing of 3-factor prothrombin complex concentrate for international normalized ratio reversal[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(1): 51-56.

收稿日期: 2019-11-15

本文编辑: 蒋少薇