

血友病B患者接受人凝血酶原复合物按需治疗后四种凝血因子体内回收率的观察

华宝来¹,李魁星²,赵永强²,郭扬³

1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 血液科,北京 100038;2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 血液科,北京 100730;3. 北京大学人民医院 急诊科,北京 100044

【摘要】目的 评价人凝血酶原复合物(PCC)治疗出血发作的血友病B(HB)患者中凝血因子(F)Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ的增量和体内回收率(IVR),以验证PCC中上述因子的含量,为HB治疗提供依据。**方法** 选取2016年10月至2017年6月期间在中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院等医疗机构参加临床试验的急性关节出血中重度HB患者,根据严重程度首次静脉注射20~40 U/kg PCC,在PCC输注前、输注后15 min采集静脉血,采用一期法测定FⅡ、FⅦ、FⅨ、FⅩ活性,计算4种凝血因子IVR;采用四评分量表评价PCC的临床效果。**结果** 共有69例男性患者纳入本研究,中位年龄为33岁(年龄范围为18~65岁);PCC输注剂量平均为(22.1±2.4)U/Kg,FⅡ、FⅦ、FⅨ、FⅩ的IVR分别为(1.77±0.52)、(1.63±0.85)、(1.82±0.52)、(1.80±0.61)(U/dL)/(U/kg);输注后8 h,反应优良(ER)率+良好(GR)率为88.4%(优良45例+良好16例);在输注后72 h升至100%(优良47例+良好22例);未观察到包括动静脉血栓、溶血、过敏反应和产生凝血因子抑制物等严重不良反应。**结论** 该PCC为四因子PCC,IVR高,是一种治疗HB安全、有效的药物。

【关键词】 凝血酶原复合物;血友病B;凝血因子;四因子;增量回收率

【中图分类号】 R973;R554.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)11-0017-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.004

In vivo recovery of coagulation factors Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ and Ⅹ in hemophiliac B patients receiving prothrombin complex concentrates infusion

HUA Bao-lai¹, LI Kui-xing², ZHAO Yong-qiang², GUO Yang³

1. Department of Hematology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 3. Department of Emergency, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

【Abstract】Objective To evaluate the *in vivo* recovery (IVR) of coagulation factors (F) Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ and Ⅹ, and the efficacy and safety of a four-factor prothrombin complex concentrate (PCC) in treating hemophilia B (HB) patients. **Methods** Patients with moderate or severe HB with minor hemorrhage and enrolled in a multiple-center, open-label PCC clinical trial in Peking Union Medical College Hospital during October 2016 to June 2017 were given intravenous injection of 20-40 U/kg PCC for the treatment. Blood samples were obtained before and 15 min after PCC infusion, to determine the immediate IVRs of F Ⅱ, F Ⅶ, F Ⅸ, F Ⅹ. Clinical responses were recorded. **Results** Sixty-nine male patients (median age 33 years, range 18-65 years) were enrolled. The average dose infused was (22.1±2.4) U/Kg, and the IVR was F Ⅱ (1.77±0.52), F Ⅶ (1.63±0.85), F Ⅸ (1.82±0.52), and F Ⅹ (1.80±0.61) U/dL per U/kg. Excellent response (ER) rate plus good response (GR) rate was 88.4% (ER 45 cases+ GR 16 cases) at 8-hour and 100% (ER 47 cases+GR 22 cases) at 72-hour. No severe adverse events (SAE) including venous or arterial thrombosis, hemolysis, allergic reactions, and inhibitor to 4 factors were reported.

基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(基金编号82070139)

第一作者:华宝来,博士,副主任医师,研究方向:血栓与出血性疾病。E-mail:baolaihua@hotmail.com

Conclusion This studied PCC was safe and effective for HB. The high IVR of the four factors made this PCC a potential role in other indications.

[Key words] prothrombin complex concentrate; hemophilia B; coagulation factors; four factors; *in vivo* recovery

血友病B(hemophilia B, HB)是由基因缺陷导致的血浆中凝血因子(factor, F)IX活性降低或缺如而引起的出血性疾病,主要表现为关节、肌肉和深部组织出血,也可有危及生命的出血。基因重组或病毒灭活的血浆源性FIX制剂的按需或预防替代治疗是HB的主要治疗方法。长期以来,人凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)是我国市场上最主要的含FIX血液制品。

PCC是病毒灭活血浆浓缩物,主要含有FⅡ、FIX、FX和FⅦ。依据FⅦ含量,PCC可分为三因子PCC(3F-PCC, FⅦ含量相对低)和四因子PCC(4F-PCC, 含有治疗剂量的FⅦ)。PCC除应用于HB替代治疗外,还可用于维生素K拮抗剂类和新型口服抗凝药过量后的逆转^[1-4]、FⅧ抑制物患者控制出血、肝病、创伤或围手术期出血的治疗等^[5-9]。因此,除FIX外,其他3种因子的含量也同样重要,国内尚未见PCC产品4种凝血因子体内回收率(*in vivo* recovery, IVR)相关的报道。在一项多中心、前瞻性评价PCC治疗HB患者出血发作的有效性和安全性研究中,本研究观察了FⅦ、FⅡ、FIX和FX的活性增量和IVR,以验证PCC中上述因子的含量,为其治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2016年10月至2017年6月期间在中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院等医疗机构参加临床试验的急性关节出血中重度HB患者。

纳入标准:①年龄18~65周岁;②急性关节出血的中重度(FIX<5%)HB患者;③签署知情同意书。排除标准:①已确诊为HB,但从未接受血液制品治疗的患者;②患有其他先天性或获得性凝血功能障碍的患者;③有哮喘、荨麻疹或其他过敏体质患者以及对血液制品有过敏史者;④有深静脉血栓、肺栓塞、急性心肌梗死以及弥散性血管内凝血(disseminated intra-

vascular coagulation, DIC)史的患者;⑤有因子抑制物史或现阶段因子抑制物 ≥ 0.6 BU/mL的患者;⑥肝脏疾病患者达到以下指标之一者。胆红素 \geq 正常值上限的2倍;转氨酶 \geq 正常值上限2倍;肾脏疾病患者(血肌酐 \geq 正常值上限1.5倍);乙型肝炎表面抗原或核酸检测阳性或丙型肝炎抗体或核酸检测阳性或人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体或核酸检测阳性或梅毒抗体阳性患者;⑦血友病急症等严重出血,如髋腰肌出血、中枢神经系统出血、喉和颈部出血、胃肠道出血、胸腹部出血、眼出血等患者;⑧入组前1周内输注血液制品者;入组前3个月内施行大手术患者以及计划在研究期间进行大中型手术患者;入组前30 d曾参加其他临床试验者;⑨有明显的精神障碍、癫痫患者;无行为能力或认知能力者;嗜酒、吸毒者;⑩研究者认为有任何不适合入选的情况者(如预计生存期小于3个月)。该研究设计方案经中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院等医疗机构药物临床试验伦理委员会审核批准(审批号:HS2016093)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本研究使用的PCC产品(生产厂家:南岳生物制药有限公司;批号:201604001、201604002;规格:300 U/瓶),系由健康人血浆,经凝胶吸附法分离纯化,并经S/D法和100℃ 30 min水浴加热法灭活病毒处理、冻干制成。

根据关节出血的严重程度首次静脉注射PCC 20~40 U/kg,后续剂量由研究者决定,但每日输注总量不超过200 U/kg。

1.2.2 标本的采集、处理和检测 PCC输注前、后15 min,选择输注PCC的对侧肘静脉采集2.7 mL静脉血置于0.109 mol/L的枸橼酸钠抗凝采血管中,4℃ 3000 r/min离心15 min,分离血浆至0.6 mL ependorf (EP)管中,-80℃保存,统一测定。FⅡ、FⅦ、FIX、FX活性采用基于活化的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)或凝血酶原时

间(prothrombin time,PT)的一期法测定。

1.2.3 一般资料 收集患者的一般信息及人口学资料:年龄、性别、HB家族史、HB的病程、其他先天性或获得性凝血功能障碍、血栓史、急性心肌缺血或DIC史、肝炎病史、HIV感染等血源性传播疾病。

1.2.4 体内回收率的计算 凝血因子IVR的计算采用了国家药品监督管理局制定的《重组人凝血因子IX临床试验技术指导原则》^[10]推荐的方法:IVR=输注后1 h以内的峰浓度(C_{\max})除以输注剂量,如果基线因子活性值较高,应考虑扣除基线活性。

1.2.5 PCC止血效果的临床评价 使用四点评分量表进行临床评估出血状况,具体分级标准如下:①优良(excellent response,ER):首次输注治疗24 h之内,疼痛缓解和(或)出血征象改善,没有输注其他的药物;②良好(good response,GR):首次输注治疗24 h之内,疼痛缓解和(或)出血征象改善,为全面治疗出血,同时使用 ≥ 1 种其他药物治疗,或首次输注治疗24 h以后疼痛缓解和(或)出血征象改善,没有输注其他的药物;③改善(moderate response,MR):首次输注治疗24 h以后,可能或轻微疼痛缓解和(或)出血征象改善,为全面治疗出血,同时使用 ≥ 1 种其他药物治疗;④无效(no response,NR):在整个输注治疗期间或首次输注24 h内,疼痛和出血征象没有得到改善,或情况恶化。总有效率=(优良例数+良好例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.6 统计分析 使用SPSS 20.0软件进行统计分析。以描述性分析为主,不涉及组间比较,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差表示。

2 结果

2.1 一般资料

共有69例HB患者纳入本研究,均为男性,中位年龄为33岁(年龄范围为18~62岁),其中42例(60.9%)HB家族史阳性;感染性指标(乙型肝炎5项、丙型肝炎和HIV抗体)均阴性;无动静脉血栓和DIC史。

2.2 输注PCC后4种凝血因子的回收率

4种凝血因子注射前(0 min)、后15 min的因子活性、活性增量及IVR结果见表1,可以看出FIX提升至目标值。

表1 4种凝血因子活性增量及回收率($\bar{x} \pm s$)

因子	时间点 (min)	例数	活性(U/dL)	增量 (U/dL)	IVR[(U/ dL)/(U/kg)]
FII	0	69	101.2 \pm 13.6	—	—
	15	69	172.3 \pm 18.8	71.5 \pm 17.9	1.77 \pm 0.52
FVII	0	35	63.9 \pm 18.6	—	—
	15	35	139.3 \pm 24.3	70.3 \pm 17.9	1.63 \pm 0.85
FIX	0	69	1.6 \pm 1.1	—	—
	15	68	39.8 \pm 10.6	38.3 \pm 10.7	1.82 \pm 0.52
FX	0	65	102.1 \pm 22.3	—	—
	15	64	176.7 \pm 27.5	74.1 \pm 19.9	1.80 \pm 0.61

注:IVR表示体内回收率;—表示不适用

2.3 PCC治疗血友病B出血的疗效和安全性

输注PCC 8 h后,65.2%(45/69)的患者报告ER,23.1%(16/69)患者GR,总有效率(ER率+GR率)为88.4%。输注72 h后,ER率和GR率分别上升至68.1%(47/69)和31.9%(22/69),总有效率为100%。在治疗初期和结束后检测凝血因子抑制物均为阴性;未观察到包括动静脉血栓、溶血和过敏反应等严重不良反应。

3 讨论

自1950年代问世以来,PCC已广泛应用于HB的治疗。本研究的结果显示,急性关节出血的中重度HB患者在输注平均剂量为22.1 U/kg的PCC后15 min FIX的IVR为(1.82 \pm 0.52)(U/dL)/(U/kg)。15 min后,患者体内FII、FVII、FX的活性增量基本相同,分别为(71.5 \pm 17.9)、(70.3 \pm 17.9)和(74.1 \pm 19.9)U/dL;而FIX的增量为(38.3 \pm 10.7) U/dL,约为前三者的1/2,这和FIX的血管外分布特征有关。体内FVII的IVR结果也证实其四因子的特性。后续的结果显示,该PCC在输注1~2次后止血效果较好,未出现血栓、溶血、过敏和抑制物等不良反应,是一种治疗HB安全、有效的药物。

单次注射FIX制剂后血浆FIX的 C_{\max} 依赖于其IVR^[11],这对HB患者急性出血的治疗至关重要^[12]。本研究结果显示,在输注PCC 22.1 U/kg 15 min后,FIX的IVR为(1.82 \pm 0.52)(U/dL)/(U/kg)。这一IVR

结果与 Ostermann 等^[13]在健康志愿者中应用血源性 F IX (Beriplex P/N) 的 IVR 数据 [1.57 (1.38~1.90) (U/dL)/(U/kg)] 相似。本研究 IVR 高于 Poon 等^[14]在基因重组 F IX (商品名: BeneF IX[®]) (0.77±0.19) (U/dL)/(U/kg) 和血浆源性高纯度 F IX (商品名: Immunine[®]) (1.06±0.26) (U/dL)/(U/kg) 结果。上述 F IX 的 IVR 差异可能与各种 F IX 产品特性和研究人群不同有关。

本研究中基于实际检测值的 F II、F VII、F X 的 IVR 分别为 (1.77±0.52)、(1.63±0.85)、(1.80±0.61) (U/dL)/(U/kg)。这些结果与 Ostermann 等^[13]的结果相近 [F II 2.11 (1.95~2.45)、F VII 2.43 (2.33~2.77)、F X 2.08 (1.94~2.39) (U/dL)/(U/kg)]。在 F VII 缺乏的患者中 F VII 的 IVR 变异较大 [0.03~2.10 (U/dL)/(U/kg)]^[15-16]。而 F X 缺乏症患者的 F X-IVR 在 2 (U/dL)/(U/kg)^[17-18] 左右, 与本研究 HB 患者相似。目前尚未见国内其他 PCC 产品 4 种凝血因子 IVR 的报道。侯凤琴等^[19]在肝硬化伴有凝血因子缺乏患者中观察了改良 PCC 治疗的疗效, PCC 给药方案为 5 U/kg, 每 12 h 1 次, 连续使用 3 d, 结果显示第 6 次输注结束后 1.5 h 的 F II、F VII、F IX、F X 水平较治疗前分别提高了 61.4%、10.4%、16.1%、46.9%。F II、F X 水平高考虑与其半衰期长 (分别为 3 d 和 40 h)、连续输注导致 2 种因子在体内蓄积有关。马山等^[20]报道另一种 PCC 治疗 HB 患者出血, 输注后 30 min F IX 的效率值为 (104.86±34.45)%, 输注后 24 h 出血症状和体征总改善率为 100%, 不良反应发生率为 3.7%, 均为轻度发热, 未见 F IX 抗体及新增病毒病例。

获得性 F VIII 抑制物和 HA 患者出现抑制物后因子替代治疗无效, 国外推荐使用活化的 F VII (recombinant activated F VII, rF VIIa) 和活化的凝血酶原复合物 (activated prothrombin complex concentrates, aPCC) 等旁路途径药物止血。在我国 rF VIIa 价格昂贵, aPCC 市场无供应, 因此 PCC 是常用药物。理论上含有治疗量 F VII 的 4F-PCC 较 3F-PCC 在控制出血发作时更为有效, 但目前尚缺乏大规模的数据。李泽坤等^[21]在伴抑制物的 HA 患儿的免疫诱导耐受 (immune tolerance induction, ITI) 治疗中, 使用了国产 4F-PCC 作为旁路途径止血药物, 虽然按需和预防治

疗的剂量偏低, 但对于轻中度出血的按需治疗以及预防治疗均显示出良好的有效性和安全性。Yang 等^[22]用低剂量 PCC 作为控制获得性血友病 A 患者的急性出血的一线治疗, 取得了良好的效果, 完全缓解率为 89.7%。

本研究存在一定的局限性: ①凝血因子的 IVR 是在患者有关节出血状态下获得, 尽管关节出血轻微, 但这种出血状态下的结果毕竟和药物代谢动力学研究要求的静息状态时结果有差异; ②所有的严重不良反应均为临床评价, 并未对每位输注后的患者进行针对性的筛查以除外亚临床的血栓形成。

综上所述, 本研究结果显示, 该 PCC 为四因子 PCC, 按需治疗 HB 的出血疗效好, 不良反应轻, 可用于华法林和 (或) 新型口服抗凝药的过量导致出血的逆转治疗。

【参考文献】

- [1] Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(9):1428-1436.
- [2] Song Y, Wang Z, Perlstein I, et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(11):2125-2137.
- [3] Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding[J]. Br J Haematol, 2019, 184(5):808-816.
- [4] Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects [J]. Circulation, 2011, 124(12):1573-1579.
- [5] Moe DM, Lallemand MS, McClellan JM, et al. Three-versus four-factor prothrombin complex concentrates for "factor-based" resuscitation in a porcine hemorrhagic shock model[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 83(6):1114-1123.
- [6] Hashmi NK, Ghadimi K, Srinivasan AJ, et al. Three-factor prothrombin complex concentrates for refractory bleeding after cardiovascular surgery within an algorithmic approach to haemostasis [J]. Vox Sang, 2019, 114(4):374-385.
- [7] Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: a retrospective evaluation[J]. J Crit Care, 2016, 36(12):166-172.
- [8] Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders [J]. Am J Hematol, 2012, 87(7):898-902.
- [9] Ferrira J, Delossantos M. The clinical use of prothrombin com-

- plex concentrate [J]. J Emerg Med, 2013, 44(6):1201-1210.
- [10] 国家药品监督管理局. 关于发布重组人凝血因子Ⅷ临床试验技术指导原则和重组人凝血因子Ⅸ临床试验技术指导原则的通告 [EB/OL]. (2019-06-11)[2022-08-01]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190611162301568.html>.
- [11] Björkman S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing [J]. Haemophilia, 2011, 17(2):179-184.
- [12] Wolberg AS. Plasma and cellular contributions to fibrin network formation, structure and stability [J]. Haemophilia, 2010, 16 (Suppl 3):S7-S12.
- [13] Ostermann H, Haertel S, Knaub S, et al. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers [J]. Thromb Haemost, 2007, 98(4):790-797.
- [14] Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, et al. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study [J]. Thromb Haemost, 2002, 87(3):431-435.
- [15] Mathijssen NC, Masereeuw R, Holme PA, et al. Increased volume of distribution for recombinant activated factor VII and longer plasma-derived factor VII half-life may explain their long lasting prophylactic effect [J]. Thromb Res, 2013, 132(2):256-262.
- [16] Casini A, De Moerloose P. Factor concentrates for rare congenital coagulation disorders: where are we now? [J]. Expert Opin Orphan D, 2016, 4(1):49-62.
- [17] Shapiro A. Plasma-derived human factor X concentrate for on-demand and perioperative treatment in factor X-deficient patients: pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(1):97-104.
- [18] Austin SK, Brindley C, Kavakli K, et al. Pharmacokinetics of a high-purity plasma-derived factor X concentrate in subjects with moderate or severe hereditary factor X deficiency [J]. Haemophilia, 2016, 22(3):426-432.
- [19] 侯凤琴, 熊锦华, 李晓波, 等. 改良后的人凝血酶原复合物治疗凝血因子缺乏的有效性及安全性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(9):647-649.
- [20] 马山, 张振, 高超. 人凝血酶原复合物治疗乙型血友病的有效性和安全性评价 [J]. 中国输血杂志, 2016, 29(9):945-947.
- [21] 李泽坤, 陈振萍, 李刚, 等. 国产四因子凝血酶原复合物在儿童血友病A免疫耐受诱导过程中旁路止血的疗效——单中心数据分析 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(2):186-189.
- [22] Yang Y, Xue F, Shi H, et al. Acquired hemophilia A: retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center acquired hemophilia a: retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(1):35-40.

收稿日期:2022-08-22 本文编辑:任洁