

重型血友病A伴高滴度FVIII抑制物患者围手术期止血治疗1例



王紫晴, 张 岷

武汉大学中南医院血液科 (武汉 430071)

【摘要】 血友病 A (hemophilia A, HA) 患者由于反复输注外源性凝血因子, 极易产生凝血因子 VIII (FVIII) 的中和性抗体 (抑制物)。当此类高反应型抑制物患者面临严重创伤及重大骨科手术时, 围手术期的止血治疗是极具挑战性的临床难题。本文报道 1 例 22 岁重型 HA 伴高滴度 FVIII 抑制物患者, 因外伤导致右股骨远端骨折, 并发骨筋膜室综合征及血管神经损伤。本例患者在围手术期拟以重组活化凝血因子 VII (rFVIIa) 作为首选旁路止血药物进行干预, 但受限于经济成本, 最终采取 rFVIIa 及人凝血酶原复合物 (prothrombin complex concentrate, PCC) 旁路治疗, 联合应用大剂量人 FVIII 进行综合止血干预, 成功保障了切开复位内固定术的实施。本文结合文献复习, 重点探讨 HA 伴高滴度抑制物患者围手术期首选 rFVIIa 的剂量策略、真实世界的困境以及综合止血方案的应用。

【关键词】 血友病 A; 凝血因子 VIII 抑制物; 重组活化凝血因子 VII; 骨筋膜室综合征

【中图分类号】 R 554.1 **【文献标识码】** B

Hemostatic management during the perioperative period in a patient with severe hemophilia A and high-titer FVIII inhibitors: a case report

WANG Ziqing, ZHANG Xian

Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: ZHANG Xian, Email: zhangxian@znhospital.cn

【Abstract】 Patients with hemophilia A (HA) frequently develop neutralizing antibodies (inhibitors) against exogenous coagulation factor VIII (FVIII) due to repeated infusion. Perioperative hemostatic management presents a considerable clinical challenge in high-responder inhibitor patients experiencing severe trauma or major orthopedic surgery. This report describes the case of a 22-year-old patient with severe HA and high-titer FVIII inhibitors, who sustained a distal femoral fracture complicated by osteofascial compartment syndrome and neurovascular injury. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) was initially selected as the first-line bypassing agent during the perioperative period; however, due to economic constraints, a combined regimen of rFVIIa and prothrombin complex concentrate (PCC) was ultimately employed alongside FVIII infusion to achieve comprehensive hemostasis, thereby facilitating successful open reduction and internal fixation. In conjunction with a review of the literature, this article focuses on the dosing

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202603104

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82000127); 武汉大学中南医院转化医学及交叉学科研究联合基金项目 (ZNYC202418); 武汉大学医学部教学研究项目 (2024YB32)

通信作者: 张岷, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: zhangxian@znhospital.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

strategy of rFVIIa as the primary perioperative intervention, real-world challenges, and the implementation of integrated hemostatic protocols in HA patients with high-titer inhibitors.

【Keywords】 Hemophilia A; Factor VIII inhibitor; Recombinant activated factor VII; Osteofascial Compartment syndrome

血友病 A (hemophilia A, HA) 是一种 X 染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病, 由凝血因子 VIII (factor VIII, FVIII) 基因突变导致 FVIII 缺乏引起^[1]。在反复接受因子替代治疗的过程中, 约有 25%~30% 的重型 HA 患者会产生抗 FVIII 同种中和抗体, 即 FVIII 抑制物^[2]。FVIII 抑制物的出现会使常规的 FVIII 替代治疗效果降低。当此类患者合并严重的创伤性骨折, 必须进行紧急外科手术干预时, 通常面临难以控制的致死性出血^[3]。对于高滴度 (≥ 5 BU/mL) 抑制物患者, 国内外指南均推荐首选旁路途径药物 (bypassing agents, BPAs) 如重组活化凝血因子 VII (recombinant activated factor VII, rFVIIa) 进行围手术期止血覆盖^[4-6]。本文通过 1 例重型 HA 伴高滴度 FVIII 抑制物病例, 探讨其临床、伦理困境及应对策略。

1 病例资料

患者, 男, 22 岁, 2024 年 11 月 19 日因“摔伤致右下肢疼痛伴活动受限 27 天, 加重 3 天”就诊于武汉大学中南医院。患者于 27 天前 (2024 年 10 月 24 日) 在宿舍洗澡时摔伤, 致右下肢疼痛伴活动受限, 伴肿胀青紫及足底麻木感。影像

学提示右侧股骨中下段多发骨折, 断端错位伴周围巨大血肿形成; 右侧股深动脉远端显示不清, 考虑血肿压迫导致 (图 1)。于外院行 FVIII 活性测定为 1.0%, 存在手术禁忌, 予以右下肢外固定支具保守治疗。3 天前患者右大腿疼痛及肿胀进行性加重, 右腿活动障碍及麻木加重, 无皮肤出血、瘀斑等, 为求进一步治疗前来我院。既往史: 患者自诉有 A 型血友病病史多年, 定期注射 FVIII。年少时即查出抑制物, 辗转多家医院行免疫耐受诱导 (immune tolerance induction, ITI) 治疗及临床试验, 2024 年 9 月 19 日曾于外院测定 FVIII 抑制物活性达 36.5 BU/mL, 使用人凝血酶原复合物 (prothrombin complex concentrate, PCC) 治疗效果欠佳, 后行 ITI 治疗 [重组人凝血因子 VIII (recombinant factor VIII, rFVIII) 50 IU/kg, qod]。10 月 24 日骨折当日开始使用 rFVIII 50 IU/kg, tid, 10 月 28 日复查 FVIII 抑制物降至 8.24 BU/mL, 后因缺药于 10 月 28 日改回 rFVIII 50 IU/kg, qod, 治疗至今。家族史: 舅舅有血友病史, 并因此在幼年死亡; 其表兄有血友病史, 目前尚存活 (图 2)。入院后完善相关检查: 血浆 FVIII 为 0.1%, FVIII 抑制物 268 BU/mL, 血红蛋白 91 g/L, D-二聚体 10 032 ng/mL。遂明确诊断: 重型 HA 型

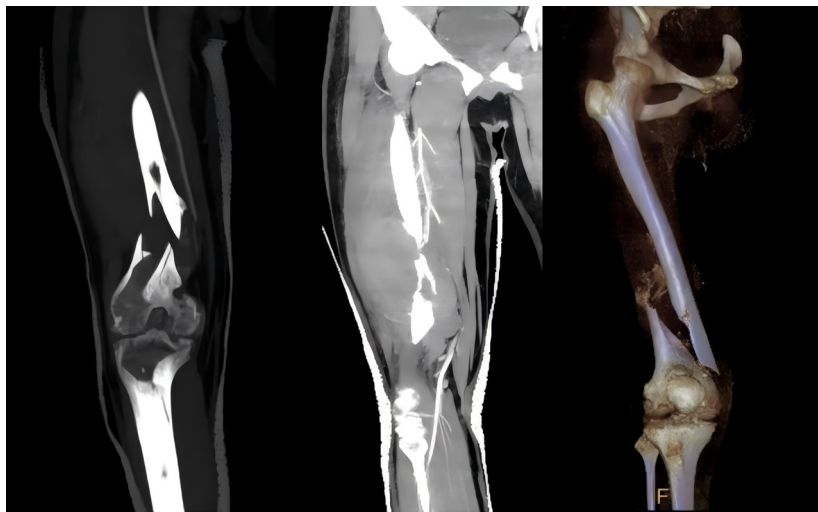


图1 术前右侧股骨及下肢动脉计算机断层成像

Figure 1. Preoperative computed tomography of the right femur and lower limb arteries

注: 2024年11月21日行计算机断层成像 (CT) 平扫及多平面重建 (MPR) 与容积重建 (VR), 显示右侧大腿/股骨及下肢动脉血管情况。

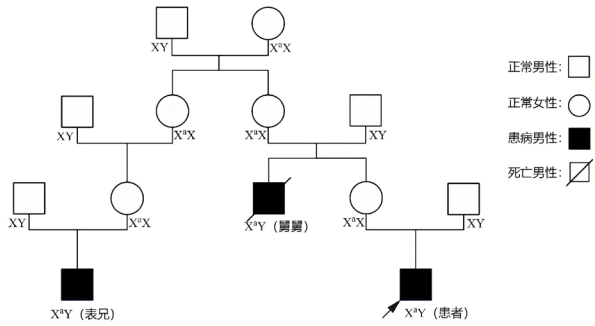


图2 本例患者的遗传系谱图
Figure 2. Pedigree of the proband's family

伴高滴度抑制物；右侧股骨远端骨折；右大腿骨筋膜室综合征；轻度贫血。

治疗过程：因患者存在高滴度 FVIII 抑制物（268 BU/mL），血液科会诊明确指出采用 ITI 方法短时间清除抑制物难度极大，手术出血风险极高。在术前准备阶段，首选推荐输注足量 rFVIIa（诺其针）90 μg/kg，q2h~q4h 进行覆盖。由于经济及药物可及性原因，患者选择于 11 月 22 日开始行 rFVIII 100 IU/kg，qd 治疗。鉴于患者病情重，左下肢有缺血坏死风险，于 2024 年 11 月 27 日在全麻下行股骨骨折切开复位钢板内固定术 + 股骨植骨术，术前 FVI 活性 0.7%，抑制物 5.4 BU/mL。麻醉前予以 rFVIIa 3 mg，术中切开见肌肉大面积坏死，涌出大量血凝块，骨折分离移位明显。术后患者转入重症医学病房（intensive care unit, ICU），复查血红蛋白进行性下降至

55 g/L，提示创面严重失血。血液科再次会诊建议首选输注 rFVIIa 90 μg/kg，q2h~q4h，静脉推注，加强止血；其次可选择 PCC 50~100 IU/kg。尽管医学指南^[4]明确首选 rFVIIa，但在面对危及生命的持续性失血，及经济与药物受限的双重挑战下，最终采取综合治疗方案：全程共计使用 rFVIIa 9 mg 以应对最危急的出血高峰，同时联合 rFVIII（110 000 IU）以及 PCC（8 000 IU）作为替代底物支撑（图3）。配合局部大量止血粉、反复输注悬浮红细胞与冷沉淀，最终成功控制术区出血，患者伤口敷料干燥无渗出，生命体征平稳并顺利出院（图4）。

2 讨论

在重型 HA（FVIII 活性 < 1%）的长期替代治疗中，约 25%~30% 的患者会产生 FVIII 抑制物，当此类患者合并骨筋膜室综合征等严重创伤且必须行急诊大手术时，围手术期的止血管理是血液科和骨科面临的共同难题^[2]。本文结合 1 例重型 HA 伴高滴度 FVIII 病例对其相关机制及治疗策略探讨如下。

FVIII 抑制物的产生本质上是机体对外源性凝血因子产生的 T 细胞依赖性、B 细胞介导的复杂体液免疫反应^[7]。为明确本例患者抑制物产生的高危遗传学背景，提取外周血并进行 Sanger 测序验证。结果显示，本例患者的致病突变为无义突变：F8:c.2933C>G:p.Ser978*（图 5），该突变

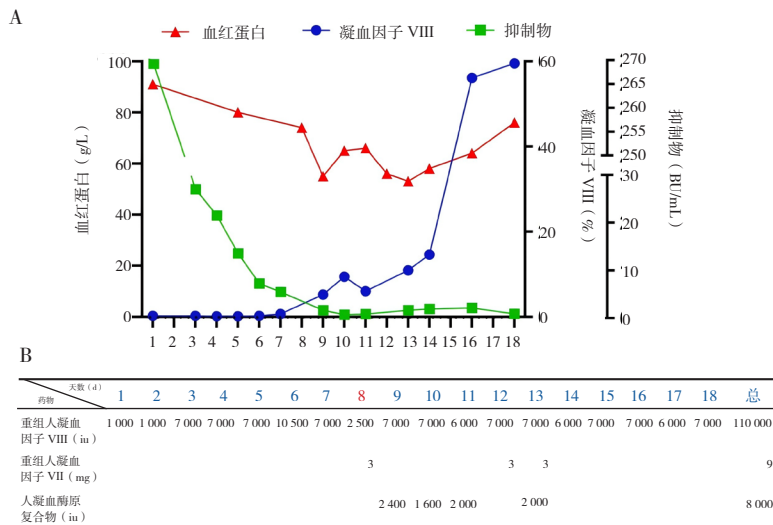


图3 治疗期间相关指标动态变化及凝血制剂使用情况

Figure 3. Dynamic changes in clinical parameters and coagulation factor utilization during treatment

注：A. 全程血红蛋白、重组凝血因子VIII、重组凝血因子VIII抑制物指标监测；B. 全程重组凝血因子VIII、重组凝血因子VII以及人凝血酶原复合物使用量。入院定义为第1天，其中手术日为第8天。

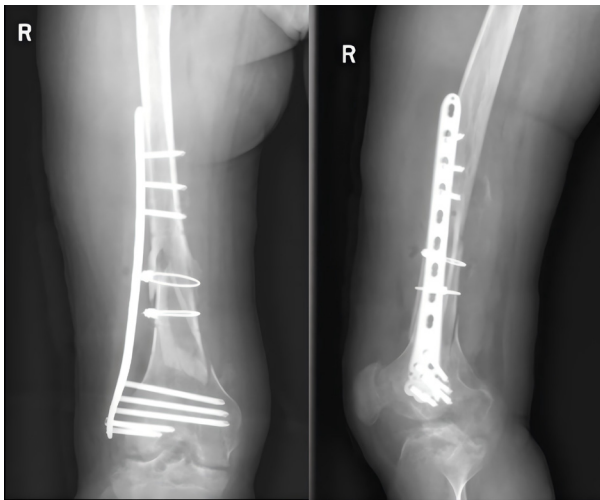


图4 术后右侧股骨X线表现

Figure 4. Postoperative X-ray findings of the right femur

注：2024年12月4日摄片，右侧股骨中下段骨折内固定术后，断端对位尚可，骨折线可见，未见游离骨碎片影。

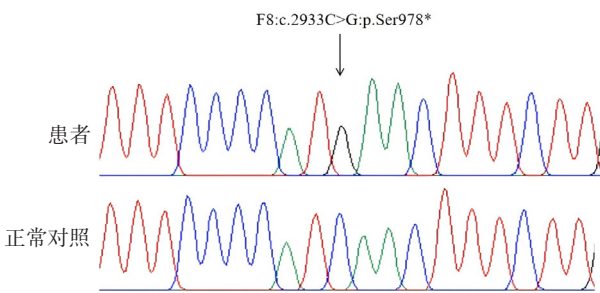


图5 患者F8基因c.2933C>G突变的Sanger测序验证

Figure 5. Sanger sequencing validation of the F8 gene c.2933C>G mutation in the case

在第 978 位引入了一个提前终止密码子，导致约 60% 的 FVIII 蛋白结构域（包括功能核心 A3、C1、C2）无法被正确合成，从而产生截短蛋白或发生无义介导的 mRNA 降解。本例患者抑制物滴度在术前升高至 268 BU/mL，由于存在无义突变，意味着患者体内无法合成正常 FVIII 蛋白。根据“危险信号”学说，严重的创伤导致组织损伤并释放大量损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns, DAMPs），这些分子作为免疫佐剂激活了机体的固有免疫系统^[8]。在围手术期外源性 FVIII 替代治疗的刺激下，DAMPs 显著放大了记忆 B 细胞的应答，最终导致抑制物滴度呈现典型的“免疫回忆反应”而显著升高。

对于伴有高滴度抑制物的 HA 患者，世界血友病联盟指南强烈推荐大手术时首选 BPAs，即 rFVIIa 或活化 PCC（activated PCC, aPCC）^[4]。体

外与体内研究表明，rFVIIa 可能通过以下机制促进止血：①与受损血管局部暴露的组织因子形成复合物，增强组织因子依赖性凝血因子 X（factor X, FX）的活化；②大剂量下在活化血小板表面直接激活 FX；③通过与内皮细胞蛋白 C 受体（endothelial protein C receptor, EPCR）结合下调蛋白 C 抗凝活性^[9]。在骨科手术中，rFVIIa 的标准推荐剂量为 90 μg/kg，且因其半衰期短，术后最初 24~48 h 内需维持每 2~3 h 给药一次^[10]。

rFVIIa 复杂的生产工艺导致其治疗成本极其高昂^[11]。在理想状态下，高滴度抑制物患者首选 rFVIIa 或 aPCC 进行单药足量覆盖；但在我国临床实践中，由于 aPCC 尚未获批上市，指南推荐的旁路药物选择受限，故临床常以 PCC 替代。基于此种药物可及性现状，并结合患者经济因素考量，本例患者最终采用“rFVIIa + PCC 旁路治疗，联合应用大剂量 FVIII”的综合治疗策略。研究表明，在紧急或资源受限情况下，采用 rFVIIa 序贯 PCC 作为挽救性联合疗法，显现出显著的协同增效作用，可以在 12~24 h 内有效实现 HA 伴高滴度抑制物患者围手术期止血^[12]。同时，FVIII 的加入占据了抗体的 Fab 结合位点，清除了局部的免疫屏障，为旁路制剂创造出更高的止血效能^[13]。

在 HA 患者中，由于凝血瀑布的先天缺陷，即便遭遇轻度损伤，闭合筋膜间室内也极易形成巨大血肿^[14]。持续升高的间室压力会导致肌肉坏死及神经血管受压（如本例腓动脉及胫神经受累）^[3]。对于此类患者，盲目切开高张力筋膜室易引发失血性休克，有文献报道了类似获得性血友病并发骨筋膜室综合征在切开减压后依赖大量输血及旁路制剂维持的病例^[15]。因此，必须在获得 rFVIIa 等药物的有效覆盖下，精准把握切开减压的时机窗口^[14]。

本例的救治难点在于高滴度抑制物、急性大出血与骨筋膜室综合征的三重叠加。本例成功经验提示：在难以足量使用金标准 BPAs 的情况中，采用“rFVIIa（针对外源途径）+ PCC（提供凝血底物）+ 大剂量 FVIII（竞争性中和抑制物）”的三重联合方案，能有效形成局部止血微环境的重塑。这种以较小剂量 rFVIIa（全程仅 9 mg）止血的策略，为资源受限地区的危重患者提供了极具参考价值的替代选择。

此外, 尽管近年来新型双特异性单抗 [如艾美赛珠单抗 (emicizumab)] 的广泛应用显著降低了抑制物患者的日常出血率, 但其模拟的凝血活性通常仅相当于内源性 FVIII 活性的 10%~20%, 难以应对骨科大手术等急性强出血冲击。在未来的临床实践中, 即便患者规律使用非因子替代治疗 (包括艾美赛珠单抗), 以及有望应用的抗组织因子途径抑制物单克隆抗体 (tissue factor pathway inhibitor monoclonal antibody, TFPI) 单抗 [如康西珠单抗 (concizumab)]、siRNA 药物 [如菲图西兰 (fitusiran)] 等新型药物, 在面对严重的创伤性骨科并发症时, 仍需预先储备或联合 BPAs 以应对围手术期的止血挑战^[16-18]。

本病例救治过程中, 受限于院内检测条件, 未能开展血栓弹力图及凝血酶生成试验等功能性止血监测。对于高滴度抑制物患者, 常规活化部分凝血活酶时间检测无法可靠地评估旁路制剂效果。未来应建立更为完善的全局凝血监测体系。

3 小结

在真实世界的经济与资源双重约束下, 采用“rFVIIa 及 PCC 旁路联合大剂量 FVIII”的三重方案, 是救治血友病伴高滴度抑制物合并严重骨科并发症的有效尝试。临床决策应在遵循药理学逻辑的基础上, 结合患者具体情况灵活调整, 以达到止血效能与治疗成本的平衡。

参考文献

- 1 Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance[J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2045-2051. DOI: [10.1182/blood-2014-08-535328](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-535328).
- 2 Moorehead PC. Exorcizing the devil of factor VIII inhibitors[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(15): 3716-3717. DOI: [10.1182/bloodadvances.2025016643](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016643).
- 3 Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia[J]. *J Orthop*, 2015, 12(4): 237-241. DOI: [10.1016/j.jor.2015.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jor.2015.05.007).
- 4 Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition[J]. *Haemophilia*, 2020, 6: 1-158. DOI: [10.1111/hae.14046](https://doi.org/10.1111/hae.14046).
- 5 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. [Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association; China Hemophilia Collaborative Group. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of coagulation factor VIII/IX inhibitors (version 2018)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2018, 39(10): 793-799.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.001).
- 6 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. 血友病合并抑制物诊断与治疗中国指南 (2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(11): 881-889. [Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association; China Hemophilia Collaborative Group. Chinese guidelines on the diagnosis and management of hemophilia with inhibitors (2023)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2023, 44(11): 881-889.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.11.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.11.001).
- 7 Luo L, Zheng Q, Chen Z, et al. Hemophilia a patients with inhibitors: mechanistic insights and novel therapeutic implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1019275. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1019275](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019275).
- 8 Schep SJ, Boes M, Schutgens REG, et al. An update on the 'danger theory' in inhibitor development in hemophilia A[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(5): 335-344. DOI: [10.1080/17474086.2019.1604213](https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1604213).
- 9 Escobar MA, Hoffman M, Castaman G, et al. Recombinant factor VIIa: new insights into the mechanism of action through product innovation[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024, 9(1): 102670. DOI: [10.1016/j.rpth.2024.102670](https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102670).
- 10 Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven®, in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(8): 2647-2658. DOI: [10.1007/s00277-023-05287-2](https://doi.org/10.1007/s00277-023-05287-2).
- 11 Chen Y, Cheng SJ, Thornhill T, et al. Health care costs and resource use of managing hemophilia A: a targeted literature review[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2023, 29(6): 647-658. DOI: [10.18553/jmcp.2023.29.6.647](https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.6.647).
- 12 Han MH, Park YS. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant activated factor VII to treat unresponsive bleeding in patients with hemophilia and inhibitors: a single center experience[J]. *Blood Res*, 2013, 48(4): 282-286. DOI: [10.5045/br.2013.48.4.282](https://doi.org/10.5045/br.2013.48.4.282).
- 13 Klintman J, Astermark J, Berntorp E. Combination of FVIII and by-passing agent potentiates in vitro thrombin production in haemophilia A inhibitor plasma[J]. *Br J Haematol*, 2010, 151(4): 381-386. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2010.08378.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08378.x).
- 14 Bodrozić J, Leković D, Koncar I, et al. Rapid development of lower leg compartment syndrome following firearm injury in a patient with moderate hemophilia B[J]. *Blood Res*, 2022, 57(4): 281-284. DOI: [10.5045/br.2022.2022112](https://doi.org/10.5045/br.2022.2022112).
- 15 Kameda T, Yokota T, Ejiri S, et al. Forearm compartment syndrome due to acquired hemophilia that required massive blood transfusions after fasciotomy: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(31): 9592-9597. DOI: [10.12998/wjcc.v9.i31.9592](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9592).
- 16 Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor

- concentrates to gene editing[J]. *Lancet*, 2021, 397(10274): 630–640. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32722-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32722-7).
- 17 Martino D, Acharya SS, Taylor CT, et al. Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial[J]. *Blood*, 2026, 147(9):920–931. DOI: [10.1182/blood.2025031065](https://doi.org/10.1182/blood.2025031065).
- 18 Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of

fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10386): 1427–1437. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00284-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00284-2).

收稿日期: 2025 年 11 月 13 日 修回日期: 2026 年 1 月 10 日
本文编辑: 沈 力 黄 笛

引用本文: 王紫晴, 张岷. 重型血友病A伴高滴度FVIII抑制物患者围手术期止血治疗1例[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(4): 301–306. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202603104](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202603104).
Wang ZQ, Zhang X. Hemostatic management during the perioperative period in a patient with severe hemophilia A and high-titer FVIII inhibitors: a case report[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(4): 301–306. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202603104](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202603104).