新鲜冰冻血浆治疗遗传性血管性水肿急性发作 16 例次分析

汤 蕊[1],陈 适[2],张宏誉[1] (中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院:1. 变态反应科;2. 内分泌科、卫生部内分泌重点实验室,北京 100730)

[摘 要] **目的** 探讨新鲜冰冻血浆(FFP)治疗遗传性血管性水肿(HAE)的适应证、安全性和有效性。**方法** 回顾性分析北京协和医院 4 例次及文献中 12 例次共 16 例次 FFP 治疗 HAE 急性发作的病例。**结果** 共 13 例 HAE 患者急性期 16 次输注 FFP,输注量平均(586 ± 337)mL,输注后 15 例次病情得到改善,1 例次因输血反应中断用药。症状开始缓解时间为(49 ± 19)min,输注后完全缓解时间由输注前的(6.7 ± 27.0)h 缩短为(2.0 ± 12.0)h。除 2 例次患者出现腹痛加重、1 例次患者出现皮疹外,其他患者均未出现不良反应。**结论** FFP 用于 HAE 急性发作期治疗相对安全有效。

[关键词] 遗传性血管性水肿;新鲜冰冻血浆;治疗
[中图分类号] R596.1;R457.14 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2012)03-0283-02

Analysis on treating hereditary angioedema acute attack with fresh frozen plasma in 16 case-times

TANG Rui, CHEN Shi, ZHANG Hong-yu (Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To discuss the indication, safety and efficiency of FFP for the treatment of HAE. **Methods** Retrospective analyze the clinical data of 2 patients with HAE in Peking Union medical college hospital and 11 patients in the medical literatures. **Results** Thirteen cases of patients were injected with FFP totally 16 times, and the average dosage of FFP is (586 ± 337) mL. Only one patient failed to be cured because of transfusion reaction. The symptoms begin to ease (49 ± 19) minutes after injection. And the time of complete remission reduced from (61.7 ± 27.0) hours to (2.0 ± 12.0) hours after FFP injection. There were 2 cases of abdominal pain and 1 case of skin rash, and others have no adverse reaction. **Conclusion** FFP is safe and effective for acute attacks of HAE.

Keywords: hereditary angioedema; fresh frozen plasma; treatment

遗传性血管性水肿(hereditary angioedema, HAE)是一种罕见的常染色体显性遗传病,国外有 C1INH 浓缩剂、纳米滤过的 C1INH、重组 C1INH、激肽释放酶抑制剂和缓激肽受体拮抗剂可用于急性发作期和预防性治疗[1-3]。我国均无上述制剂,但有报道新鲜冰冻血浆(fresh-frozen plasma, FFP)对 HAE 急性期治疗有效[4]。2010 年,本研究组曾在国内首次报道 FFP 治疗 HAE 患者急性发作期的病例[5]。本文回顾性分析 2 例收治患者及 11 例文献记录患者共 16 次 FFP 治疗的相关资料,以期对急性发作期 HAE 患者在国内的诊治寻找新的途径。

1 资料与方法

1.1 临床资料

在美国国立卫生研究院(Pubmed)网站以 hereditary angioedema 和 fresh frozen plama 为检索词,查找 1966 年以后发表的 FFP 治疗 HAE 急性发作的病例共 11 例(急性发作 12 次),并收集北京协和医院变态反应科门诊 2004 年至 2010 年 FFP 治疗的 HAE 急性发作患者 2 例(急性发作 4 次)。以 2010 年遗传性血管性水肿国际会议发布的诊断标准为依据[6],排除过敏性、药物性等原因导致的血管性水肿。本文回顾性分析全部 13 例患者 16 次发作,其中男 7 例,女 6 例,年龄(30 ± 17)岁。我院诊断的 2 例 HAE 患者中,1 例为Ⅰ型、1 例为Ⅱ型,文献中 11 例 HAE 患者中,4 例患者为Ⅰ型,7 例患者未明确分型。

1.2 方法

总结上述患者一般情况、临床表现及 FFP 输注情况,包括性别、年龄、HAE 分型、适应证、FFP 剂量、开始缓解时间、完全缓解时间、疗效及不良反应。喉水肿为可危及生命的严重症状,比较患者喉水肿组与无喉水肿组的性别、年龄特点,及输注 FFP 量、开始缓解时间、完全缓解时间之间的差异。记录发作前未输注 FFP 的缓解时间,及输注 FFP 的缓解时间进行比较,并行统计学分析,明确 FFP 治疗后患者急性发作期时间是否明显缩短。并比较治疗前后 C1INH 水平的变化,判断患者症状改善与 C1INH 水平变化的相关性。

1.3 统计学处理

运用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理。所有数据均经正态分布检验。正态分布数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组

[作者简介] 汤 蕊(1980 -),女,北京市人,主治医师,博士,主要从事过敏性疾病的特异性诊断、治疗方面的研究。E-mail:tangrui1980@yahoo.com.cn
[通信作者] 张宏誉,主任医师,E-mail:zhy1941@yahoo.com.cn
[收稿日期] 2012-02-20 [修回日期] 2012-04-20

比较用 t 检验;非正态分布数据,用中位数(P25,P75)描述,两组比较用秩和检验。$P<0.05$(双侧)为差异有显著性,$P<0.01$(双侧)为差异有非常显著性。

2 结果

2.1 急性发作期临床表现

8 例次发作时主要表现为喉水肿、呼吸困难,5 例次为腹痛,3 例次表现为颜面水肿。8 例次发生喉水肿患者年龄为(20 ±5)岁,无喉水肿患者年龄为(35 ± 20)岁,发生喉水肿患者有更年轻的趋势($P=0.056$)。

2.2 急性发作期的 FFP 治疗情况

15 例次患者有 FFP 输注量记录,FFP 输注量为(586 ± 337)mL。16 例次患者中,8 例次有输注后开始缓解时间的记录,为(49 ± 19)min。10 例次有完全缓解时间的记录为(2.0 ± 12.0)h。15 例次输注 FFP 后症状可缓解或改善,有 1 例次输注 FFP 过程中出现发热、寒颤、皮疹等过敏反应。2 例次在输注 FFP 后 20 min 内出现腹痛,但在 1.5 ~ 2.5 h 后腹痛症状即完全缓解,其余例次患者输注 FFP 无不适。

2.3 FFP 治疗缩短急性发作期

16 例次患者中,7 例次有未输注 FFP 发作前的记录。未输注 FFP 前发作至完全缓解时间为(61.7 ± 27.0) h。16 例次患者中,10 例次有输注后完全缓解时间的记录为(2.0 ± 12.0) h。FFP 治疗后患者急性发作期时间明显缩短($P<0.01$)。

2.4 治疗前后的 C1INH 水平

文献中有 2 例患者测定输注 FFP 前后的 C1INH 水平,输注前血浆 C1INH 活性值分别为 10 000 和 16 000,输注的 FFP 中 C1INH 活性值均为 60 000。输注 400 mL FFP 后,患者血浆 C1INH 活性值分别升至 26 500 和 25 000,症状缓解。13 例患者共 16 次输注。

3 讨论

HAE 为一种罕见的常染色体显性遗传病,主要表现为皮肤粘膜水肿,因临床表现与过敏性或药物性血管性水肿类似,故在患者急诊就诊时,应在急性喉水肿的患者中鉴别 HAE,并了解 HAE 急性发作的情况和治疗特点。HAE 的病因是 C1INH 基因突变引起其含量减低或功能下降,对补体、激肽、凝血、纤溶等系统的抑制作用减弱,使补体过度活化或缓激肽大量生成而引起水肿。所以 HAE 急性发作期的最有效的治疗为 C1INH 浓缩剂、重组 C1INH 制剂,但目前国内尚无上述制剂。FFP 是从采集后 6 ~ 8 h 内的全血中分离得到,在 -18 ℃以下可保存 1 年,其中含有除血小板外的全部凝血因子,也包括 C1INH,故认为其可用于 HAE 患者急性发作的治疗。

本研究观察到发生喉水肿患者的年龄有小于腹痛或颜面水肿患者的趋势,所以对年轻的 HAE 患者应该警惕发生喉水肿的可能。本研究观察到 FFP 输注量为(586 ± 337)mL,喉水肿与否对 FFP 输注量无明显影响,故 HAE 患者急性发作期 FFP 治疗剂量为 600 mL 左右。16 例次患者中,15 例次患者输注 FFP 后症状可缓解或改善,说明 FFP 治疗疗效确切。本组患者中有 HAE-Ⅰ型和Ⅱ型患者,说明 FFP 治疗对 HAE-Ⅰ型和Ⅱ型的急性发作均有疗效。有 2 例次患者在输注 FFP 后可出现腹痛加重的现象,但均在 1.5 ~ 2.5 h 后腹痛症状即完全缓解,目前尚无法判断腹痛为 FFP 引起,或为疾病本身的发展过程所致。患者开始缓解为(49 ± 19) min。说明 FFP 在输注早期即可起效,时间在 1 h 内,FFP 输注前缓解时间为(61.7 ± 27.0) h,但是输注后完全缓解时间为(2.0 ± 12.0) h,说明 FFP 能明显缩短 HAE 急性发作期,并减少患者痛苦,降低死亡风险。FFP 输注后观察到 C1INH 升高,说明 FFP 中的 C1INH 是使 HAE 急性水肿发作缓解的原因。

当然,作为血液制品,FFP 可能引起过敏反应、病毒感染等副作用[7]。有 1 例次患者输注 FFP 过程中出现发热、寒颤、皮疹等过敏反应,停止继续输注。说明仅输注血浆中提取的 C1INH 而将其他成分去除或引入非血浆来源的 C1INH 制剂对 HAE 急性发作期患者很有必要。目前,C1INH 制剂尚未进入我国,FFP 虽为血液制品,但随灭菌水平的进步,病毒感染的几率大大下降。从本文研究结果来看,FFP 可能成为 HAE 急性发作期相对安全有效的治疗方法。

[参考文献]

[1] Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks-final results of the I. M. P. A. C. T. 2 study[J]. Allergy, 2011, 66(12): 1604 - 1611.

[2] Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(4): 821 - 827.

[3] Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema[J]. N Engl J Med, 2010, 363(6): 523 - 531.

[4] Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 98(4): 383 - 388.

[5] 汤 蕊,张宏誉,甘 佳. 新鲜冰冻血浆治疗遗传性血管性水肿一例[J]. 中华内科杂志,2010,49(2):98.

[6] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2010, 286(1): 24.

[7] 齐若兰,陈 雯,关英真. 肝衰竭患者血浆置换的疗效及护理体会[J]. 局解手术学杂志,2011,20(1):107.

(编辑:魏 源)