

□本报记者 赵星月 通讯员 董源

## 重塑“易碎”人生

“有棱有角的物品尽量少碰,追逐打闹的场合尽量少去……”在诺诺(化名)3岁时,父母就给他立下了许多规矩。这些限制并未随着诺诺长大懂事而在他的生活中逐渐淡去,而是将伴随他终身。这是因为,诺诺4个月大时被确诊患血友病,成为人们口中的“玻璃娃娃”——身体经不起任何碰撞,受点小伤都容易血流不止。

4月17日是世界血友病日。在我国,血友病患者率为2.73/10万。近年来,随着对疾病认知的加深、预防治疗的普及,血友病患者的“易碎”人生得以重塑。

具和墙围被防撞条包裹,瓷砖和地板被防滑垫覆盖,护具更是他的标配。

## 一块水果糖都可能造成威胁

血友病是一种遗传性凝血功能异常的出血性疾病。凝血因子Ⅷ和凝血因子Ⅸ掌控着血流阀门,由于基因缺陷,二者中缺一,阀门则无法闭合,由此带来的后果是,患者一旦遭受创伤,将血流不止。

首都医科大学附属北京儿童医院血液二科主任吴润晖介绍,血友病分为两种,当凝血因子Ⅷ缺乏时,被确诊为血友病A,这类患者在所有血友病患者中占80%~85%;当凝血因子Ⅸ缺乏时,则被确诊为血友病B,这类患者占血友病患者总人数的15%~20%。患者的异常出血,既可能是自发性的,也可能是由外伤或手术引起的。

诺诺的异常出血就发生在手术台上。诺诺在出生百天左右,突然变得“聒噪”起来。“他哭声尖锐,起初,我们毫无头绪,直至有一天我发现他的大腿一个粗一个细。”诺诺妈妈回忆,就诊后,影像检查无果,医生建议进行活检,以排除肿瘤的可能。这场手术,让诺诺的血色素一度跌落至60克/升(正常新生儿的血色素值为170~200克/升),且输注红细胞后不见回升,仍处于内出血状态。

辗转3家医院,历时1个多月,诺诺妈妈最终拿到了确切的诊断结果——血友病A。“现在回想起来,两个月前,诺诺曾接种过疫苗。为减少打针的痛苦,我们选择了肌肉注射的联合疫苗,这才导致肌肉出血,出现了疑似接种的假象。”诺诺妈妈说。

所幸,诺诺的诊断周期较短,在4个月大时就明确诊断并进入干预环节。《中国儿童血友病专家指导建议(2017年)》明确了如何从临床表现、家族史、实验室检查3个维度,对血友病进行诊断。近20年,血友病患者确诊时间在缩短。根据《2021中国血友病患者白皮书》,在接受调研的患者中,2003年前出生的患者平均确诊年龄为8.9岁,2003—2009年出生的患者平均确诊年龄为2.2岁,2009年后出生的患者平均确诊年龄为1.2岁。

与诺诺一家类似,很多血友病患者家庭都有着难以忘怀的关于血流不止的记忆。在病友群中,有患者分享,小时候自己曾被一块水果糖磕破牙龈,次日醒来,面对的是满口血痂和枕头上的一滩血迹;有患儿父母回忆,孩子跌跟头摔破皮后,按压止血根本无济于事,即使不破皮,也会因皮下血肿而胀起馒头大小的鼓包,需要很久才能缓慢消除。

“最致命的出血部位是颅内和消化道,最典型的出血部位是关节。”吴润晖介绍,关节出血发生率前3位分别是膝(45%)、肘(30%)、踝(15%),若反复出血,致残风险倍增。

确诊那一刻,才是对抗疾病的开始。当一块水果糖都可能造成威胁时,防护自当无处不在。在诺诺家,家

## “中国方案”的两次变通

作为一种遗传性疾病,血友病尚无法被治愈,替代疗法是主要治疗方法。“所谓‘替代’,就是以人血凝血因子或重组凝血因子予以补充。”吴润晖进一步解释,根据治疗时机,替代疗法又分为预防治疗和按需治疗。

预防治疗是出血前治疗,通过定期给予规律性替代治疗,以防止出血,维持正常关节和肌肉功能;而按需治疗是出血后治疗,当有明显出血时才给予替代治疗,以及时止血止痛。“按需治疗无法阻止重症血友病患者反复出血所导致的关节残疾,因此,临床上倡导以预防治疗为主,以按需治疗为辅。”吴润晖说。

标准的预防治疗,始于20世纪60年代的瑞典,其理念是通过规律的凝血因子输注,维持凝血因子谷浓度大于1%,达到减少关节出血、预防关节病变的目的。该方法能显著降低出血次数,且能维持患者正常生活质量。然而,频繁的输注和昂贵的费用阻碍该疗法的开展,在发展中国家尤为明显。

“预防治疗在2000年前后引入我国,当时国内经济和医疗条件相对落后,医保覆盖有限,血友病患者同时面临药品短缺和用药负担过重的双重难题。”吴润晖回忆,正因如此,患儿多选择按需治疗,严重的关节病变迫使他们与轮椅为伴。由于长期卧床或坐轮椅,患儿双腿萎缩得厉害,大腿小腿瘦削异常,反复出血的膝关节肿胀成一个血瘤。

“我能为这些患儿做些什么?”吴润晖琢磨,“既然我们负担不起大剂量输注,就势必探索制订基于我国国情、更符合成本效益的用药方案。”

2005年,吴润晖启动小剂量预防治疗试验。“当一个人处于极度饥饿状态时,如果不能一次性足量摄入,那么精细分配、有计划地补充,是否也能维持正常消耗?”以此思路,吴润晖反复测算,在治疗剂量和治疗效果之间寻求平衡,最终,仅用不到1/4的国际推荐剂量,就让血友病患者关节出血量减少80%以上。小剂量预防治疗方案帮助上千名患儿告别轮椅,回归正常生活。这一治疗方案还获得世界血友病联盟认可,逐步向其他发展中国家和地区推广。

小剂量预防治疗普及后,抑制物防控又成为摆在吴润晖和血友病患者面前的难题。“约30%的血友病A患者和5%的血友病B患者在接受替代治疗后,会产生中和性抗体(抑制物)。抗体一旦产生,预防治疗效果瞬间化为乌有,患者被迫再次面对致残致死风险。”吴润晖说,“这时需要进行免疫耐受诱导,就是不断输注凝血因子,以赢得机体的接纳。打个比方,家



为迎接世界血友病日,小血友病患者及其家长与来自医院和大学的青年志愿者一起举行纪念活动。  
中新社记者曹利明摄

门口总跑来一条狗,来一次主人驱赶一次,而它天天来,主人索性就把它养成宠物了。”

诱导耐受的代价是,此前降至1/4的用量需再提高至国际推荐剂量的7~8倍,这无疑再次突破中国患者的承受范围,也再次呼唤“中国方案”。在尽可能降低用量的基础上,这次,吴润晖把握了国内一个优势,即疗效更优的人血凝血因子的价格要低于国际上普遍使用的重组凝血因子的价格。在“低剂量+高疗效”的组合下,她成功将诱导用量控制在国际推荐剂量的1/10。后经证实,这一策略疗效可靠,且长期诱导成功率与大剂量相似。

## 追求个体化治疗

得益于国家医保谈判政策,2018年,血友病预防治疗药物纳入医保目录。吴润晖认为,当药品供应和使用问题逐步解决,就不能再固守“退而求其次”的用药方案,而要追求个体化治疗了。

个体化体现在治疗效果更理想。“接受小剂量预防治疗后,部分患儿的关节病变程度减轻。当他们不再依靠轮椅,活动量自然增加。这时,小剂量输注就不再适用,需要重新调整输注频次和输注剂量,以适应新的出血情况和关节功能。”吴润晖说,“个体化治疗所追求的治疗效果是,不出血、关节病变不进展、不残疾。”

个体化同样体现在治疗方案更精

细。“借助药物代谢动力学检测,我们就能掌握血药浓度随时间变化的规律。”吴润晖举例,“患儿代谢快,就要多输注;患儿代谢慢,就要少输注。此外,不同品牌的凝血因子在不同个体内的代谢曲线也不同,这些都是方案调整需要考量的细节问题。”

治疗方案的适时调整和严格执行,要依靠长期随访和密切观察。吴润晖深知,仅凭几家大型医院,势单力薄。2022年,她牵头组织全国儿科学专家,建立儿童出血性疾病疑难患者双向转诊体系。依托中国罕见病联盟认证的血液病综合管理中心、诊疗中心、治疗中心中儿专业力量所组成的救治网络,越来越多的血友病患者正在接受属地化管理、同质化诊疗。截至今年4月3日,中国血友病三级防治体系共设综合管理中心5个、诊疗中心26个、治疗中心39个,双向转诊平台也已有超过40家单位参与。

作为血友病治疗中心之一的河北省儿童医院,在进入疑难患者诊疗体系后,再收治血友病疑难患儿时,就坦然许多。该院血液肿瘤科主任医师房倩说:“转诊体系每两周召开一次血友病双向转诊视频会议,吴润晖主任会对转诊患儿的治疗方案进行提示,告诉我们如何调剂量、调频次,如何巩固疗效。对于患儿而言,治疗效果有保障;对于我们而言,相当于定期接受技术指导。”

属地化管理,使安全、有效的家庭治疗成为可能。吴润晖介绍,家庭治疗是指血友病患者在发生出血后自行或由家属输注凝血因子,并在家庭完成血友病护理和康复。在适当的情况下,这是最便捷、最及时的治疗方式。“其间,需要治疗团队进行严密的监控和指导,自上而下的救治网络解决了大型医院难以顾及的问题。”吴润晖说。

诺诺去年入学后,为使他不必因输注凝血因子而频繁往返于医院,爸妈为他做起了家庭治疗。“第一次成功穿刺,琢磨了快3个小时,而在这之前,我和诺诺爸爸已在对方手背上试了无数次。”诺诺妈妈说,下决心进行家庭治疗,不仅是出于便捷、及时的考虑,费用也是因素之一。诺诺一年的静脉穿刺次数,可能比健康人一生的次数都多。新冠疫情期间,到院就诊有风险,他们就预约了上门服务。

根据《2021中国血友病患者白皮书》,医保报销前用于治疗血友病的药物费用平均为22.9万元/年,医保报销后,药物费用平均为4.8万元/年。但与国家统计局发布的2020年我国人均可支配收入32189元相比,4.8万元仍是一笔大额家庭支出。吴润晖呼吁,国家医保给予更多助力,更多开放面向成人患者的预防治疗,这将有助于儿童患者成年以后维持生存保障。相关数据显示,儿童患者比成人患者更多地接受了预防治疗,由于致残率降低和生活质量提高,其终身医疗费用支出将降低,进而起到节省医保费

用的作用。

## 基因疗法值得期待

输注凝血因子后,血友病患者的生活就与常人无异吗?客观地讲,基本接近,但在外伤或手术等特定情况下,患者仍有严重出血的可能。”中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)副院长张磊解释,若输注不及时,这些患者依旧面临出血风险;且出血后,即使有补充的凝血因子作屏障,其浓度也达不到正常水平,伤口愈合时间也更长。

与此同时,鉴于替代疗法存在抑制物防控、终身用药等局限,科研人员正另寻他法,探索非凝血因子输注的新型疗法。其中一种是基因疗法,即将外源正常基因导入靶细胞,以纠正或补偿缺陷和异常基因引起的凝血因子缺乏。“这种治疗有两个优势,一是不需定期输注凝血因子,二是使凝血因子浓度达到正常水平。”张磊说。

2011年,国外一则报道将振奋人心的研究成果推向血友病患者面前:研究人员在应用单链scAAV8 F IX编码优选载体静脉输注方法对6例重症血友病B患者进行基因治疗后,所有患者均减少了外源性凝血因子输注,平均年出血率减少94%。

“从长远看,基因疗法的出现将改变疾病的治疗模式。”张磊介绍,国内已有多个血友病基因治疗产品通过国家药品监督管理局药品审评中心批准,进入临床试验阶段。自2019年国内首例血友病基因治疗在中国医学科学院血液病医院开展以来,至今已有近30名患者入组,部分患者疗效理想。可以说,我国血友病基因治疗水平已能与某些西方国家不相上下。

但张磊同时指出,基因疗法很难取代替代疗法,更多是为血友病患者提供一种新的选择。目前,基因疗法主要面向18~65岁的成人患者,且伴有AAV抗体、凝血因子抑制物产生人群和肝病人群不适用,适用人群相对有限。

在血友病基因治疗产品已获批准上市的国家,其定价是350万美元。张磊表示,抛开可支付问题不谈,在可操作层面,血友病基因治疗仍有技术瓶颈亟待突破,“比如,如何改进基因治疗的载体,使凝血因子更安全、有效地在体内实现更长期的表达。再如,如何降低基因治疗对肝脏功能的损害,减少其副作用等”。

“一个世纪前,没有任何治疗方法,多数血友病患者幼年早夭;在尝试进行一定治疗后,患者寿命可延长至三四十岁;到如今,部分患者有条件接受规范治疗,其预期寿命已非常接近正常人群。”吴润晖相信,未来,血友病患者可以拥有坚韧人生。

## 记者手记

## 松弛感背后的隐忧

采访诺诺妈妈之前,记者预想,这可能是一场相对沉重的对话。出乎意料的是,在诺诺妈妈的言语间,一种松弛感自然流露。松弛感的背后,是她真切地看到患病的儿子在定期输注凝血因子后,生活质量基本与同龄人无异。

在1个小时的采访中,唯一一次不从容是她谈及社会接纳问题时。许多血友病患者父母在给子女办理入学手续时,曾有不止一次的被拒经历。后来,他们总结过经验:对于病情,需要有策略地告知校方,才能确保孩子顺利入学。

记者采访得知,在义务教育阶段,类似的阻力并不少见,或许也是因为学校多是走读制,学生脱离家庭监护人而独立在校学习的时间有限,学校对于此类风险尚可承受。然而,《普通高等学校招生体检工作指导意见》就明确指出,患有严重血液系统疾病者,学校可以不予录取。这令患儿父母对孩子的前程深为担忧。

《普通高等学校招生体检工作指导意见》制定于2003年,当时预防治疗在我国尚未普及,血友病患者的生命安全和生活质量无从保证。但如今,血友病从诊断、治疗到预后均有遵循,如此规定并不适应新形势、新要求,也少了人文温度。

现实中,血友病患者在求学和求职上并不顺利,遭遇到诸多问题。这些年,关于血友病治疗的宣传教育在患病人群中非常广泛,但在正常人群中却少有开展,导致外界对血友病的认知仍停留在稍有磕碰就血流不止的夸张想象阶段,这不利于消除歧视。在特殊的时间节点,应借助科普日等主题活动,让正常人群对血友病患者的生存现状有基本了解。

追求教育公平是现代教育的重要理念。对于患病儿童,学校不应设置过高门槛,相反,应给予更多支持,通过探索风险共担机制,帮助他们站上与健康儿童相同的起跑线。与此同时,应给予更多关怀,有针对性地提供心理关爱服务,教会他们如何正视疾病、对抗疾病、拥抱生活。



在世界血友病日,青年志愿者向过往路人发放宣传资料。 曹平摄