

# 血管性血友病: 千里挑一还是万里挑一

## von Willebrand disease: one in a thousand or one in ten thousand

房云海(Fang Yunhai)<sup>1\*</sup>, 王杰(Wang Jie)<sup>1</sup>, 王惜媛(Wang Xiyuan)<sup>1</sup>, 张心声(Zhang Xinsheng)<sup>1</sup>, 杨仁池(Yang Renchi)<sup>2</sup>

1. 山东省血液中心山东省血友病诊疗中心, 济南 250014;

2. 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 天津 300020;

1. Shandong Provincial Blood Center, Shandong Provincial Hemophilia Diagnosis and Treatment Center, Jinan 250014, China;

2. Hematology Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences), Tianjin 300020, China



**【专家简介】**房云海, 医学博士, 山东省血液中心; 山东省血友病诊疗中心副主任; 中国罕见病联盟血友病学组副秘书长; 中国血友病青年协作组常务理事; 中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会常务委员; 中国输血协会血液制品专业委员会委员; 山东省罕见疾病防治协会血友病分会副主委; 山东省输血协会血液制品与成分制备专业委员会副主委; 山东省血友病省级临床诊疗专家组成员; 山东省科普专家人才库首批卫生健康类专家; 《血栓与止血学》编委、《罕见病研究》青年编委。

**提要:** 国家卫生健康委等6部门发布的《第二批罕见病目录》中纳入了3型血管性血友病(VWD)。我国目前尚无VWD的患病率数据, 到底有多少患者需要确诊和治疗, 也没有确切的答案。本文结合国外文献数据和国内实际诊疗情况, 分析并估算我国VWD的诊疗工作目标。期望随着对这个疾病的重视和诊疗水平的提高, 更多的VWD患者得到确切的诊断和治疗。

**关键词:** 血管性血友病; 患病率; 诊疗

[中图分类号] R554+.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)02-0095-04

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.02.001

血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)是血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)基因突变引起血浆VWF数量减少或质量异常的遗传性出血性疾病。VWD患者以皮肤、黏膜出血为主, 表现为皮肤瘀点瘀斑、鼻出血和牙龈出血, 女性月经增多。严重者可发生内脏出血。根据发病机制和临床表现, VWD主要分为三种类型, 1型VWD是VWF量减少, 2型VWD是VWF质的缺陷, 3型VWD是VWF量显著减少或缺如<sup>[1]</sup>。

为进一步加强我国罕见病管理, 提高罕见病诊疗水平, 维护罕见病患者健康权益, 根据《罕见病目录制订工作程序》, 国家卫生健康委等6部门在2023年9月联合制定了《第二批罕见病目录》, 3型VWD

被纳入目录。但到底有多少VWD患者需要我们确诊和治疗? VWD的患病率是多少? 3型VWD患者有多少? 一直没有确切的答案。

王兆钺教授<sup>[2]</sup>在2002年的文章中指出, VWD并不少见, 但轻症患者可无出血表现, 国外报道一般在千分之一至万分之一, 我国尚无统计学资料。目前国内外的指南和文献, 多采用有出血表现的VWD患者有千分之一这个说法。但我们实际工作中, 确诊和需要治疗的VWD患者远低于这一数据。

### 1 患病率千分之一的来源及分析

有出血表现的VWD患者有千分之一, 来源之

基金项目: 山东省医药卫生科技项目(202303041419)

\*通讯作者: 房云海, Email: fyhhbln@163.com

一是意大利学者 1987 年发表在《Blood》杂志的文章,研究的样本是 1 281 名 11~14 岁的青少年,里面有 1 名患者被诊断为有出血表现的 VWD<sup>[3]</sup>。但该研究纳入的样本数太少,同时 6~11 岁和 12~19 岁年龄段的 VWD 患者,在各年龄段中占比最高<sup>[4]</sup>,该研究以儿童青少年人群为主,存在样本选择偏倚,VWD 实际的患病率应更低。另一个来源是加拿大学者 2010 年发表在《Journal of Thrombosis and Haemostasis》的文章,对于到医院就诊的 10 258 人进行筛查,最后确诊 7 个 1 型 VWD 患者,1 个 2B 型 VWD 患者,1 个 2M 型 VWD 患者,文章最后的结论是需要治疗的 VWD 患者是千分之一<sup>[5]</sup>。但该研究选取的是到家庭诊所就诊的群体,样本人群代表性有所欠缺。且 10 258 人中,未发现 3 型 VWD 患者。实际人群中 VWD 患者应该是少于千分之一,而最需要治疗的 3 型 VWD 患者则更少见。

## 2 各个国家实际情况

世界血友病联盟发布的 2022 年年报数据中,英国人口数是 6 697 万,登记了 11 759 名 VWD 患者;美国人口数是 3.33 亿,登记了 13 966 名 VWD 患者;加拿大有 3 893 万人,登记了 5 124 名 VWD 患者<sup>[6]</sup>。而人口超过 14 亿的中国和印度,分别登记了 558 名患者和 958 名患者,有大量的患者没有得到确切的诊断和治疗。

当然世界血友病联盟的数据并不是太确切,美国 2021 年文章显示美国的血友病治疗中心共有 23 479 名 VWD 患者。三种类型的 VWD 患者加起来,每 10 万人口有 8.5 名患者;但在不同的州差异也较大,患者多的地方,每 10 万人口超过 12.8 名患者,而低的地方则不到 3.4 名患者,相差几倍。其中 3 型 VWD 患者有 456 名,每百万人有 1.4 名患者,男女各占一半<sup>[4]</sup>。

中国医学科学院血液病医院在 1986 年至 1989 年的调查表明,VWD 的患病率为每百万人口 0.9 名患者<sup>[7]</sup>。局限于当时的医疗条件,很多轻型的 VWD 患者未被筛查出,筛查出来的这些患者应该都是出血表现较重,需要进行治疗的。

国内关于 VWD 的数据显示,我国确诊的多为出

血严重的 VWD 患者,3 型患者的比例远高于国外的研究。2011 年中国医学科学院血液病医院和苏州大学附属第一医院两个单位的数据显示 3 型患者占了总患者的 29.8%<sup>[8]</sup>;2014 年苏州大学附属第一医院单中心的数据显示 3 型患者占了总患者的 21%<sup>[9]</sup>;2021 年我国一项针对 VWD 的线上调查显示,参加调研的 96 名 VWD 患者中 3 型的 VWD 患者占了 55.2%,真正需要治疗的患者中 3 型 VWD 患者占大部分<sup>[10]</sup>。

有研究认为 VWD 的患病率是与国家的经济水平相关的,收入越高的国家,越多的患者得到确切的诊断和治疗,低收入国家,则有很多患者没有被确诊<sup>[11]</sup>。在高收入国家,每百万人口有 60 名 VWD 患者,包括 1 型、2 型和 3 型;中高收入国家,每百万人口有 12.6 名 VWD 患者;中低收入国家,每百万人口有 2.5 名 VWD 患者;低收入国家,每百万人口有 1.1 名 VWD 患者。日常需要治疗较多的 3 型 VWD,在高收入国家,每百万人口 3.3 名患者;中高收入国家,每百万人口 2.1 名患者;中低收入国家,每百万人口 1.3 名患者;低收入国家,每百万人口 0.7 名患者。从这个研究的数据我们还可以看到,收入水平越低,3 型患者占 VWD 患者总数的比例就越高。

山东省血友病诊疗中心目前登记 101 名 VWD 患者,其中 3 型的 VWD 患者 23 名,现有患者数跟之前国内研究的占比基本吻合。故我们在制定工作目标的时候,把 VWD 患者的总数定为 3 型 VWD 患者数的 5 倍。

## 3 血管性血友病诊疗工作的目标

参照美国血友病治疗中心的数据,每百万人口 1.4 名 3 型 VWD 患者。山东省约有 140 名 3 型 VWD 患者需要确诊和治疗,全国约有 1 960 名 3 型 VWD 患者需要确诊和治疗。这也将是我们 VWD 诊疗和病例信息管理工作的近期目标。美国和加拿大的数据中 VWD 患者的总数为 3 型 VWD 患者数的 30~50 倍<sup>[4,12]</sup>,但在我国 VWD 患者的总数仅为 3 型 VWD 患者数的 5 倍。故作为近期目标,在确诊 1 960 名 3 型 VWD 患者的同时,应有共 9 800 名 VWD 患者得到确切的诊断和规范的治疗。当然,随着经济水平和诊疗水平的提高,我们 VWD 患者的数据比例会越来越接近发达国家。

## 4 如何实现目标

### 4.1 普及血管性血友病知识

特别是让更多的医务人员了解VWD的知识,3型的VWD患者凝血酶原时间(prothrombin time, PT)正常,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)明显延长,但其他的VWD患者APTT可以正常或者接近正常。不管APTT是否延长,只要有明显出血表现的患者,都应该进行VWF相关的检测。有出血表现的患者在不能及时进行实验室检测时,可以进行出血评分,从而决定是否需要进行进一步的明确诊断。不过出血评分更适合成年患者的筛查,应用于儿童患者有漏诊风险<sup>[13]</sup>。

### 4.2 提高实验室检测能力

VWD的诊断有赖于实验室检测,只有实验室能进行VWF相关的检测才能确诊更多VWD患者<sup>[14]</sup>。但目前VWD检测的试剂价格太高,检测收费太低,而且有些检测试剂未取得医疗器械注册证,不能发放临床检测报告,这些都妨碍了VWF检测的推广。其中2型VWD更是实验室诊断中的难点,可分为2A型、2B型、2M型和2N型,目前国内仅有个别实验室能够进行精准诊断和分型。因为不能常规开展VWF的检测,很多VWD患者被误诊为血友病A<sup>[10,15]</sup>。目前中国罕见病联盟和中国血友病协作组联合开展的中国血友病中心能力建设项目,要求血友病诊疗中心和综合管理中心必须开展VWF抗原检测,该措施确保了血友病A患者诊断的可靠性,同时也会让更多的VWD患者得到确诊。此外,更多的实验室能够科学合理的应用VWD诊断相关实验室检测项目,才能更好地对VWD患者进行确切的分型。

### 4.3 药品的选择和使用

VWD患者的替代治疗选用血浆源含VWF的凝血因子Ⅷ制品或基因重组的VWF制品,如条件限制也可使用冷沉淀或新鲜冰冻血浆。但目前国内市场上血浆源凝血因子Ⅷ都不标注VWF含量,冷沉淀的质控只关注纤维蛋白原和凝血因子Ⅷ含量,也不关注VWF含量,这些都影响了药品的选择和使用。应对现有血浆源凝血因子Ⅷ产品和冷沉淀中的VWF含量进行检测,从而实现更精准的替代治疗。

同时应推进VWF和凝血因子Ⅷ复合制品的临床试验,让这类产品尽快上市,并引进或生产基因重组的VWF制品。随着真正适合VWD患者的替代治疗药品上市,也会推动更多的患者的确诊。

综上所述,VWD患者在我国远达不到千里挑一或万里挑一的水平,我们参照每百万人口1.4名3型VWD患者的数据制定工作目标,全国应确诊约两千名3型VWD患者,同时确诊的VWD患者总数应有近万名。伴随医疗水平和经济水平的提高,以及对该疾病的重视,我国VWD患者的数据比例会越来越接近发达国家。

在真正适合VWD患者的替代治疗药品上市后,对于出血表现特别严重的3型VWD患者应进行个体化的预防治疗,减少这些患者的出血或残疾。对于所有确诊的患者,我们应加强长期随访管理,探索适合我国国情的分级诊疗方案。

**作者贡献声明** 房云海、王杰负责论文撰写及修改;王惜媛负责文献数据分析;张心声、杨仁池负责指导选题和论文修改

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血管性血友病诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(01): 1-6.
- [2] 王兆钺. 血管性血友病的诊断与治疗[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(9): 503-504.
- [3] Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease [J]. Blood, 1987, 69(2): 454-459.
- [4] Michael Soucie J, Miller CH, Byams VR, et al. Occurrence rates of von Willebrand disease among people receiving care in specialized treatment centres in the United States [J]. Haemophilia, 2021, 27(3): 445-453.
- [5] Bowman M, Hopman WM, Rapson D, et al. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(1): 213-216.
- [6] World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2022. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2399.pdf>. Accessed on April, 2024.

- [7] 全国血友病研究协作组. 中国血友病患者病率与八个地区生存率调查[J]. 中华血液学杂志, 1992, 13(9): 461-463.
- [8] Xu J, Yu Z, Zhang L, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in China [J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(5): 607-614.
- [9] 欧阳皖雁, 余自强, 殷杰, 等. 单中心 162 例血管性血友病患者的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(2): 152-156.
- [10] Yang W, Bi H, Wang X, et al. Patients with von Willebrand disease in China: Results of an online survey[J]. Haemophilia, 2023, 29(1): 230-239.
- [11] Stonebraker JS, Iorio A, Lavin M, et al. Reported prevalence of von Willebrand disease worldwide in relation to income classification[J]. Haemophilia, 2023, 29(4): 975-986.
- [12] Page D, Crymble S, Jardine L, et al. A national assessment of standards of care for inherited bleeding disorders in Canada[J]. Haemophilia, 2023, 29(6): 1450-1455.
- [13] 殷杰, 余自强. 《血管性血友病诊断与治疗中国指南(2022年版)》解读[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(01): 13-15.
- [14] 中华医学会检验医学分会, 国家卫生健康委临床检验中心, 中国血友病协作组. 血管性血友病实验诊断中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(10): 1034-1038.
- [15] 房云海, 康佩佩, 张雪芹, 等. 血管性血友病因子抗原检测在血友病 A 与血管性血友病鉴别诊断中的应用[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(4): 553-555.
- (收稿日期: 2024-02-26)  
(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)