

· 病例报告 ·

重型甲型血友病致下肢假瘤伴迁延不愈感染性皮肤溃疡一例

陈澜 谢卫国 余刚

武汉大学同仁医院暨武汉市第三医院烧伤科 430060

通信作者:谢卫国, Email: wgxie@hotmail.com

【摘要】 2018年7月11日武汉大学同仁医院暨武汉市第三医院收治1例因重型甲型血友病致下肢假瘤伴迁延不愈感染性皮肤溃疡26岁男性患者。经行补充凝血因子、凝血酶原复合物及清创、负压封闭引流等治疗,患者创面形成肉芽组织后行皮片移植。术后行凝血因子补充及抗感染、预防血肿等治疗,最终皮片存活、创面封闭,患者生活质量得到明显改善。该病例提示积极有效的手术治疗可以明显改善重型甲型血友病患者预后。

【关键词】 血友病A; 皮肤溃疡; 伤口愈合

A case of pseudotumor of lower extremity combined with protracted infectious skin ulcer induced by severe hemophilia A

Chen Lan, Xie Weiguo, Yu Gang

Department of Burns, Tongren Hospital of Wuhan University & Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xie Weiguo, Email: wgxie@hotmail.com

【Abstract】 On July 11, 2018, a 26 years old male patient with pseudotumor of lower extremity combined with protracted infectious skin ulcer induced by severe hemophilia A was admitted to Tongren Hospital of Wuhan University & Wuhan Third Hospital. After treatment of supplementary of clotting factors, prothrombin complex, debridement, and vacuum sealing drainage, skin grafting was performed after granulation tissue formation in wounds. After surgery, clotting factor supplement, anti-infection, prevention of hematoma, and so on were performed. The wounds were finally closed with the survival of skin graft, which dramatically improves the patient's quality of life. This case suggests that aggressive and effective surgical treatment can significantly improve the prognosis of patients with severe hemophilia A.

【Key words】 Hemophilia A; Skin ulcer; Wound healing

患者男,26岁,2018年7月11日收入武汉大学同仁医院

暨武汉市第三医院(以下称该院)烧伤科,患甲型血友病22年,有家族史,既往曾因外伤后出血不止反复行红细胞、冷沉淀、凝血因子Ⅷ输注治疗,近2年来采用常规剂量凝血因子Ⅷ治疗效果欠佳。2年前在无明显诱因的情况下右大腿出现皮下肿块,肿块出现1个月后表面皮肤反复破溃,近3个月来血肿增大,皮肤溃疡面积扩大,渗血不止,伴有明显异味,在当地基层医院经给予输注凝血因子Ⅷ、冷沉淀及创面换药处理,效果不佳,遂转入该院。患者入院时生命体征稳定,局部检查见右大腿后侧中上段巨大包块隆起,较厚处高出正常皮肤10~15 cm,面积约20 cm×15 cm,有3 cm×2 cm~8 cm×6 cm大小溃疡4处,溃疡口被暗红色陈旧淤血块和苍白水肿及不健康肉芽组织填满;创周皮肤色素沉着,触之较多皮屑脱落(图1A);实验室检查提示:血红蛋白51 g/L,活化部分凝血活酶时间92.6 s,凝血因子Ⅷ活性0.006。

该患者入院后诊断为甲型血友病(重型)、右下肢血友病性假瘤、感染性皮肤溃疡、重度贫血。入院后3 d行右下肢磁共振成像检查明确病变范围(图1B),创面分泌物细菌培养提示铜绿假单胞菌(药物敏感试验提示对多种抗生素敏感),创面予以每日清创换药,去除创面基底血凝块,剪除坏死筋膜,用体积分数3%过氧化氢、5 g/L碘伏及生理盐水局部反复灌洗,对深部组织给予碘伏纱条填塞以通畅引流,外敷料适当加压包扎以加压止血。输注红细胞纠正贫血;按照2016年发表的《中国血友病骨科手术围术期处理专家共识》推荐所计算出的用量输注重组凝血因子Ⅷ,重组凝血因子Ⅷ用量(U)=体重(kg)×[输入后需达到的凝血因子Ⅷ水平(%) - 输入前测得的凝血因子Ⅷ水平(%)] ÷ 2% · U⁻¹ · kg⁻¹[1],创面渗血无明显好转。此时实验室检查提示活化部分凝血活酶时间仍然明显延长(90 s以上),凝血因子Ⅷ活性0.007,凝血因子Ⅷ抗体179.40 BU(抗体含量非常高),考虑患者体内存在高滴度凝血因子Ⅷ抗体[2]。经该院血液内科、输血科、检验科医师会诊,综合各方面意见后,更改治疗方案为凝血酶原复合物1 200 U/d,分2次输注,后局部渗血明显好转,继续给

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200801-00366

本文引用格式:陈澜,谢卫国,余刚. 重型甲型血友病致下肢假瘤伴迁延不愈感染性皮肤溃疡一例[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(12): 1191-1193. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200801-00366.

Chen L, Xie WG, Yu G. A case of pseudotumor of lower extremity combined with protracted infectious skin ulcer induced by severe hemophilia A [J]. Chin J Burns, 2021, 37(12): 1191-1193. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200801-00366.



予每日清创换药,因患者创面污秽、异味,每日清创换药前均行浸浴,促进坏死组织溶脱。

考虑到术中及术后创面出血不止的风险,术前请该院血液内科、输血科、检验科及麻醉科等多学科医师联合会诊,详细制订手术方案及围手术期处理措施,明确各种可能发生的情况及应对方案,包括气管内插管可能导致气道出血、术中创面大量出血、输液部位渗血等,并详细告知患方。入院后 9 d,于全身麻醉下行血肿清除手术,术前予以输注红细胞 4 U、冷沉淀 6 U、凝血酶原复合物 600 U、重组凝血因子 VIII 1 000 U。术中见股二头肌群部分为暗红色,或为黄白机化组织,深筋膜下及肌肉间隙可探及大块血肿并伴活动性出血。清除血肿及坏死、机化筋膜及肌肉组织,切除假瘤机化囊壁。由于渗血严重,术中边清创边予以电凝或缝扎止血,并以含肾上腺素生理盐水浸润的纱布填塞形成的巨大空腔。加压包扎后迅速结束手术返回病房,术后再次输注凝血酶原复合物 600 U 及红细胞 2 U。术后患者病情稳定,创面基底偶有渗血,无新的血肿产生,予以每日清创换药。入院 23 d 后见创面基底有红色肉芽组织生长,创面边缘可见表皮生长,创面面积较前明显缩小。病情稳定后,患者因经济原因回家自行换药,其间偶尔输注凝血酶原复合物,出院 1 个月后再次出现活动性出血,包扎压迫及输注凝血酶原复合物无效,遂再次入院。入院时血红蛋白 60 g/L,予输注红细胞及凝血酶原复合物,出血处予以缝扎止血,每日清创换药但仍然有间断渗血。入院 1 周后贫血纠正(血红蛋白 110 g/L),再次请该院多学科医师联合会诊,制订麻醉及手术方案。考虑全身麻醉风险较大,蛛网膜下腔穿刺麻醉有出血风险,遂选择局部麻醉手术。术中切除坏死筋膜及老化肉芽组织,彻底止血后行 VSD,设置负压值为 -10 kPa,间歇负压模式(负压吸引 5 min,暂停 1 min),术后密切监测引流液性质和量。术后再次输注红细胞、新鲜血浆及凝血酶原复合物,采用阿米卡星抗感染。入院后 10 d 因术区引流出大量血性液体,立即拆除负压材料,急诊于局部麻醉下行扩创皮片移植术,见创面有丰富肉芽组织生长(图 1C)。考虑到头部供皮区形成血肿及渗血的概率很大,术中以含 5 mg/L 高浓度肾上腺素的生理盐水充填,注水时尽量减少进针次数,充填充分后以电动取皮刀切取头部自体厚皮备用,供皮区加压包扎以防血肿形成,手术修复面积约 2%TBSA。右大腿创面基底同样给予含高浓度肾上腺素的生理盐水充填,削除水肿肉芽组织至

纤维板层,切除残存坏死及机化组织,彻底止血,将头皮剪成小邮票状移植于创面,网眼纱布固定后加压包扎。入院后 12 d(术后第 2 天)右大腿见大量渗血,床边探查见一处点状活跃性渗血,给予缝扎止血。继续输注凝血酶原复合物及红细胞,术区严格制动。之后创面渗血情况逐步好转。术后 10 d 一半左右皮片存活,经浸浴换药 2 周后(入院第 26 天),再次取头部厚皮补植于残余创面,最终于再次入院 33 d 患者创面痊愈(图 1D)。

讨论 甲型血友病为 X 染色体连锁的隐性遗传出血性疾病,由凝血因子 VIII 基因突变所致,男性发病,女性为携带者,发病率为 2.73/100 000^[3]。根据血浆中凝血因子 VIII 的活性,甲型血友病分为轻型(凝血因子 VIII >0.05 且 ≤0.40)、中型(凝血因子 VIII 为 0.01~0.05)、重型(凝血因子 VIII <0.01)。轻型和中型症状轻微;重型则有明显的自发出血表现,主要为关节、肌肉和深部组织出血,若反复出血可导致关节畸形和/或假瘤形成,致残率极高。血友病性假瘤是由于关节外的骨或软组织反复出血导致间隙积血,随着假瘤的渐进增大,导致邻近组织的压迫和破坏。在血友病患者中,假瘤的发生率为 0.5%~2.0%,主要发生于重型血友病患者,外伤是其常见诱因,临床诊断主要通过病史及影像学检查。甲型血友病的基本治疗方法是补充凝血因子 VIII 的替代治疗^[1],血友病性假瘤比较少见,目前尚缺乏规范的诊断和治疗方法。在凝血因子替代治疗提出之前,针对此类病例只能采用非手术治疗,效果非常有限。局部放射治疗有一定的疗效,但尚达不到令人满意的效果。手术指征包括病损扩大、软组织假瘤、病理性骨折、皮肤坏死或神经血管压迫、保守治疗无效等^[4]。手术方法包括瘤体切除、骨移植、皮瓣移植及皮片移植等。由于存在极高的出血风险,手术治疗风险较大。

本例患者有明确家族史,有家族成员因此病去世。该患者凝血因子 VIII 活性仅为 0.006~0.007,属于重型甲型血友病,长期输注凝血因子 VIII 制剂疗效不佳,导致治疗极为困难。此类患者外伤时极易发生大出血,导致贫血及创面感染等并发症,影响创面愈合,甚至危及生命。此类创面需要外科手术治疗时,围手术期处理是治疗难点^[5]。依照指南推荐,甲型血友病患者行中等大小手术时围手术期应保持凝血因子 VIII 活性至少在 0.40 以上^[4],此患者远远未达到,后经检测提示患者体内存在高滴度的凝血因子 VIII 抗体,故依照外源性及内源性凝血途径的原理,选择富含凝血因子 II、IV、VIII 的凝血酶

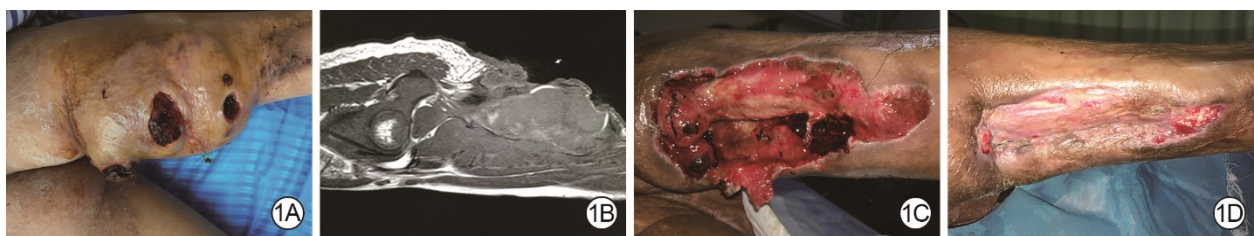


图 1 重型甲型血友病致下肢假瘤伴迁延不愈感染性皮肤溃疡患者 2 次入院后的情况: 1A. 患者第 1 次入院时创面可见巨大血肿及渗血; 1B. 患者第 1 次入院后 3 d, 磁共振成像检查可见巨大假瘤及肌肉受压萎缩; 1C. 第 2 次入院后 10 d, 创面可见丰富肉芽组织生长; 1D. 第 2 次入院后 33 d, 患者创面基本愈合

原复合物输注治疗,绕过凝血因子Ⅷ途径,事实证明,即使凝血因子Ⅷ活性达不到指南标准,该治疗方法依然安全有效。

有活动性出血倾向的创面是VSD治疗的禁忌症,因出血风险较高,可导致严重不良后果^[6]。此例患者虽有创面持续渗血,但创面下大量肌肉及软组织坏死、感染,如不清除坏死组织及保持通畅引流则危害更大,权衡利弊后,选择谨慎使用VSD治疗,术后密切监测引流液性质和量,在引流血性液体增多时及时停止VSD治疗,最终取得了一定的效果。

静脉输注相应的凝血因子制品即替代治疗,是目前唯一有效的治疗甲型血友病患者出血的方法,但凝血因子及血浆制品价格昂贵且不易长期保存,术前应充分评估与准备准确的凝血因子和血浆制品用量^[7]。手术应力求简单有效,充分的术前准备、术中简单有效微创操作、术后严密仔细观察是皮片移植成功修复重型甲型血友病致下肢假瘤伴迁延不愈感染性皮肤溃疡创面的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王学峰,冯建民,孙竞,等.中国血友病骨科手术围术期处理专

家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2016,9(5):361-370.DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2016.05-01.

[2] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2013, 19(1): e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.

[3] 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.血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(5):364-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.002.

[4] 高增鑫,翁习生,邱贵兴,等.血友病性假瘤的临床特点分析[J].中华医学杂志,2008,88(17):1181-1184. DOI: 10.3321/j.issn:0376-2491.2008.17.007.

[5] 张兵钱,彭代智,李涵,等.甲型血友病慢性溃疡创面一例[J].中华烧伤杂志,2011,27(1):73-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.01.026.

[6] 中华医学会烧伤外科学分会,《中华烧伤杂志》编辑委员会.负压封闭引流技术在烧伤外科应用的全国专家共识(2017版)[J].中华烧伤杂志,2017,33(3):129-135. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.03.001.

[7] 高艳彬,史鹏伟,卢志阳,等.重度烧伤合并血友病A一例[J].中华烧伤杂志,2015,31(1):71-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.01.021.

(收稿日期:2020-08-01)

· 科技快讯 ·

促进创面愈合的抗菌肽外用制剂的现状与前景

本文引用格式: Thapa RK, Diep DB, Tønnesen HH. Topical antimicrobial peptide formulations for wound healing: current developments and future prospects[J]. Acta Biomater, 2020, 103: 52-67. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.025.

慢性创面感染和随后产生的抗生素耐药是影响全世界数百万人的严重临床问题。当机体接触病原体后,可通过产生抗菌肽快速有效杀灭病原体。抗菌肽是包含多达100个L-氨基酸残基的线性或圆形寡肽,可形成二级结构。虽然氨基酸序列不尽相同,但得益于碱性残基、类似细胞膜的两亲性结构和疏水性序列的普遍存在,绝大多数抗菌肽可凭借其阳离子特性与微生物细胞膜上的阴离子磷脂发生静电相互作用,破坏细胞膜结构,进而发挥抗菌活性。此外,抗菌肽还可通过多种机制促进创面愈合,如调控细胞因子的产生、细胞增殖和迁移、血管形成、免疫反应中巨噬细胞的极化表型等。同时,抗菌肽可通过激活EGF受体、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路、G蛋白偶联受体等诱导血管形成、胶原等ECM的合成、创面收缩,进而调控创面再上皮化进程和愈合质量。尽管抗菌肽在体外实验中被证实有较强的活性,但受制于感染创面和机体中复杂的微环境,抗菌肽在体内的活性受到限制,其进一步推广应用因此受到限制。受制于较低的代谢稳定性,口服和静脉使用抗菌肽的生物利用率较低。创面局部给药后,局部抗菌肽浓度较高,但仍需进一步提高其稳定性和在创面局部的缓释性。应特别注意的是,糖尿病、压疮、下肢静脉性溃疡等导致的慢性创面的局部微环境中常含有较多的细菌、蛋白酶和偏碱性的pH值,可导致抗菌肽的水解和失活,可针对性对抗菌肽的酶切位点进行修饰以增强其稳定性,或考虑使用自组装肽以提高其稳定性、抗菌活性和生物安全性。除创面局部微环境外,一些外部环境因素也会影响抗菌肽的稳定性和活性,如氧化/还原和水解反应、阳光、紫外线等,应在储存和应用抗菌肽时加以注意。局部应用抗菌肽时可以通过商品化ELISA试剂盒检测局部药物浓度,还可通过荧光或放射性核素的标记确认抗菌肽的结合效果。局部应用抗菌肽时的载体选择对于增强其稳定性和效力极其重要,常见载体有纳米颗粒、水凝胶、纳米水凝胶、软膏和晶片等,但仍应考虑抗菌肽使用后在创面局部停留的时间、生物相容性、可降解性、细胞毒性等问题。抗菌肽与其他药物,如氨基糖苷类或光敏剂等的联合可增强其抗菌活性。现有的抗菌肽外用制剂各有其优点和不足,但尚无商品化应用的剂型,亟待进一步发展和完善,以更好地发挥抗菌肽的性能。

孙佳辰,编译自《Acta Biomater》,2020,103:52-67;申传安,审校