

• 标准 • 讨论 •

血友病中心建设标准探讨*

中国血友病协作组

[关键词] 血友病;中心;标准;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.005

[中图分类号] R554.1 [文献标志码] A

Tentative standard for the establishment of hemophilia center

Summary Hemophilia centers have been proved to be key factors for delivering optimal hemophilia care. To date, more than 100 hemophilia centers (HTCs) are established and involved in national hemophilia registry in China. These centers varied widely in sizes and expertise. In order to set quality standards for HTCs and criteria for their certification, a group of experts in the Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China drafted these standards. The first level is called hemophilia treatment center which can only provide general service for hemophilia patients. The second level is called hemophilia diagnosis and treatment center which has capacity to make accurate diagnosis and identify various complications beside general medical service. The tertiary center is called hemophilia comprehensive care center which can provide multidiscipline comprehensive care for hemophilia patients.

Key words hemophilia; center; standard; diagnosis; treatment

近年来,罕见病越来越受到社会各界的关注。作为罕见病的典型代表,血友病防治体系的建设起步较早:1985年由已故杨天楹教授发起成立全国血友病协作组,于1986年至1989年组织全国24省市37个地区进行调查,初步查明我国血友病的患病率为 $2.73/10^5$ ^[1]。1990年经过原卫生部与外交部协商,批准中国医学科学院血液病医院代表中国加入世界血友病联盟(WFH),正式成为WFH的国家成员组织(卫外发[90]221文件)。

为了进一步推动我国血友病防治体系的完善,原卫生部于2009年11月底决定建立血友病病例信息管理制度(卫办医政函[2009]981号),并指定中国医学科学院血液病医院作为国家血友病病例信息管理中心。与此同时,全国31个省、自治区和直辖市也按照原卫生部要求成立了省级血友病病例信息管理中心。为了进一步做好血友病患者医疗服务工作,2012年12月原卫生部要求全国确定血友病定点医疗机构、成立省级血友病专家组,建立血友病分级诊疗体系和加强血友病病例信息管理(卫办医政函[2012]1101号)。迄今全国已经有110家血友病中心/医疗机构在国家血友病病例信息管理平台上录入数据。

为了规范血友病中心建设,我们参考欧洲血友病中心标准^[2]以及亚太血友病防治原则^[3],结合我

国的实际情况,制订了关于我国各级血友病中心的标准,旨在帮助血友病中心进行多学科职能建设,提高血友病管理水平。

1 定义和分类

根据血友病中心的多学科管理职能分为三级:

1.1 血友病治疗中心

为当地血友病患者就近提供安全、有效的药物及治疗;为血友病患者及其看护者提供血友病相关的疾病教育,培训及指导血友病患者的家庭治疗。

1.2 血友病诊疗中心

有诊断和治疗血友病的专业知识及临床经验;为患者制定常规因子替代治疗方案;具备基本的多学科综合管理,包括提供急诊治疗、可评估和处理部分血友病相关并发症;提供患者/看护者教育;为本区域血友病治疗中心提供相关知识培训和治疗指导。

1.3 血友病综合管理中心

具备血友病专业和多学科综合管理能力,并作为三级转诊中心,可处理复杂的血友病相关并发症;能满足血友病患者及家庭的广泛需求,促进患者及家属身心及社会健康;为血友病诊疗中心和血友病治疗中心进行培训和指导。

2 各级血友病中心的职能

该建议的血友病中心职能为各级血友病中心必备要求,可根据中心情况,开展其他学科职能。

2.1 血友病治疗中心

①为当地预防治疗患者和急性出血患者提供安全、有效的血友病治疗药物及注射治疗。安全有效的治疗药物指必备的凝血因子浓缩药物(血浆源

* 基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(No:2016-I2M-002);“十三五”国家重点研发计划精准医学研究重点专项(No:2016YFC0901503)
通信作者:杨仁池,中国医学科学院血液病医院(血液学研究所),实验血液学国家重点实验室(天津,300020),
E-mail:rcyang65@163.com

性因子或重组因子)、以及其他辅助止血药物。
②参与国家及地区层面的血友病登记项目;记录、保存数据(患者登记信息、医疗文件和数据管理)。
③为血友病患者/看护者进行血友病相关的疾病教育,鼓励及指导患者/看护者开展家庭治疗及康复锻炼。
④接受血友病诊疗中心或血友病综合管理中心提供的多学科支持;将伴有本中心无法处理的并发症的患者转诊至血友病诊疗中心或血友病综合管理中心进行诊治。

2.2 血友病诊疗中心

除了血友病治疗中心提供的医疗服务及信息登记外,需具备以下职能,或与其他医疗机构和(或)指定的血友病综合管理中心进行正式的合作而达到这一要求。

2.2.1 可明确诊断血友病及评估血友病/治疗相关并发症 ①实验室检查包括凝血筛查(APTT、PT、TT、Fg)、因子Ⅷ和因子Ⅸ活性水平(FⅧ:C及FⅨ:C)测定、VWF抗原(VWF:Ag)、抑制物测定(APTT纠正实验及抑制物定量实验)、病毒学筛查(HBV、HCV及HIV等)。
②对肌肉关节进行多方位评估,包括体格检查:HJHS评分及Gilbert评分等;影像学评估检查:X线平片、B型超声波检查和(或)MRI检查。

2.2.2 为血友病患者制定常规因子替代治疗方案和随访方案 包括但不限于预防治疗方案、按需治疗方案及定期生活质量评估。

2.2.3 与血友病综合管理中心合作,为血友病/治疗相关并发症提供综合管理方案 ①为具有抑制物患者提供具体预防/止血治疗方案及免疫耐受诱导治疗方案;②对出血及常见肌肉和骨骼并发症制定个体化的综合治疗方案,进行物理治疗与康复治疗;③对输血相关并发症给予适当治疗。

2.2.4 在紧急情况下可以为血友病患者提供必要的治疗 此过程可以由急诊室完成。血友病诊疗中心提供24小时咨询及诊疗指导。

2.2.5 为血友病治疗中心提供咨询和支持 并与血友病综合管理中心合作,接受多学科支持[血液科/儿科、护理、检验科、理疗或(和)骨科、影像科]。

2.3 血友病综合管理中心

由多学科专业医疗人员组成的团队根据治疗指南公认推荐的方案为患者及家庭提供多学科支持及综合关怀。作为三级转诊中心,为患者、家庭、血友病诊疗中心的医护人员及其他非血友病相关领域医护人员提供24小时咨询,必要的诊疗指导及实验室检查服务。此外,还需包括以下职能,这些职能可通过与其他医疗机构进行正式的合作而达到要求。

①由有相关经验的医务人员对血友病患者及其家庭提供临床诊疗服务,包括急诊服务(可由综

合管理中心急诊科提供急诊服务)。
②实验室检查内容应该包括所有诊断血友病以及其他常见遗传性出血性疾病所需的检测手段,包括鉴定和分析相关特殊的凝血因子。此外,能够监控治疗并对抑制物进行检测。
③建立由血友病专科医生、护士、儿科、外科、康复理疗科、影像科、心理科、口腔科、传染病学及妇产科医生等专业医疗人员组成的综合关怀团队,对血友病患者进行综合治疗。其中血友病专科/儿科医生及护士担负核心角色,负责根据患者及家庭的实际需求召集及协调团队共同合作。
④向患者及其亲属提供血友病遗传咨询服务。
⑤按照相关政策做好并维持良好的质量控制,确保提供与诊疗服务有关的所有实验室检测。为达到上述要求,可通过参加国家卫生计生委临床检验中心出血实验室检查质控项目和(或)加入英国国家外部质量评估计划的凝血部分。
⑥维护血友病患者的医疗记录;必须记录所有采取的治疗以及出现的所有不良反应,并利用国家血友病登记系统以保存患者的诊疗信息。
⑦在适当情况下,独立或联合其他血友病治疗中心为家庭治疗计划提供建议并组织相关培训、宣教活动。
⑧对所有手术(包括骨科和口腔科)、传染病(如艾滋病和肝炎)和儿科保健、遗传和社会关怀以及任何其他咨询服务提供专家顾问服务。
⑨为患者及其家属提供教育设施并提供疾病相关的教育,以促进患者和家属积极配合血友病治疗,提升治疗效果。
⑩参加血友病诊疗指南的修订及血友病诊疗体系和技术准入规范的制定。
⑪向其他医疗机构(包括尚未建立血友病中心的医疗机构)提供血友病咨询服务,且支持这些医院的血友病治疗。
⑫接收省级进修医生、护士和实验室技术人员,帮助培养血友病专业的医护人员及诊断方面的专业技术人员。
⑬负责相关片区及全国的血友病继续教育培训。定期与对口的其他血友病中心进行远程会诊、指导临床。组织、指导并开展血友病相关研究项目,参与国际性临床研究。必要时与医保等机构沟通,为血友病患者争取相应的政策支持,以促进血友病关怀工作的发展。

综合管理中心还应定期回顾及分析相关数据。这些数据最好以计算机输入的方式记录并保存于数据库,并有指定人员按照隐私保密法律和其他国家法规定期更新和维护。涉及的数据指标包括但不限于:出血表型、治疗类型、治疗方案、长期结果的评估(特别是骨骼肌肉功能的评估)、可能与治疗有关的并发症(抑制物、病毒感染等)、死亡率和死亡原因、外科手术的数据。此外,还应考虑到遗传性出血性疾病对患者社会健康的影响,例如患者的生活质量以及因出血而缺课或误工的天数。系统的数据收集将方便审核各级中心提供的服务,协助改善医疗服务;有助于告知资源的分配;促进中心

之间在数据共享和发布方面的合作。

3 各级血友病中心多学科科室/专业人员配置

血友病诊治中心和血友病综合管理中心可通过与其他医疗机构进行正式的合作而达到这一要求。见表 1。

表 1 各级血友病中心多学科科室/专业人员配置

血友病治疗中心	血友病诊治中心	血友病综合管理中心
血液科/儿科	血液科/儿科	血液科/儿科
护理	护理	护理
	急诊科	检验科
	检验科	康复理疗科
	康复理疗或(和)	骨科/其他外科
	骨科	影像科
	影像科	急诊科
		口腔科
		传染病学
		药剂科
		输血科(血库)
		社会心理

4 血友病综合管理核心科室职责

4.1 血液科/儿科

具有治疗出血性疾病的专业知识和临床经验。应随时可提供适当的急诊治疗及(或)电话指导。

4.2 护理

协调患者及家庭所需的护理服务;教育患者及家属;能够初步评估患者并提供适宜的首要照护。

4.3 检验科的凝血检查及相关的“操作时间”

就凝血检查而言,血友病诊疗中心必须在工作日工作时间内为较为常见的遗传性出血性疾病患者提供诊断所需的基本的实验室检查,并与提供诊断/鉴别诊断所涉及的全套实验室检查的血友病综合管理中心合作,为具有抑制物的患者提供有针对性的诊疗。

血友病综合管理中心拥有可及的实验室,该实

验室可以是中心内部或隶属于检验科,在一个“操作时间”(TAT:从标本采集到出报告的时间)内至少提供一组凝血检查结果。凝血检查清单见表 2 所示。执行上述测试的实验室必须参加卫生部临床检验中心的室间质评。

4.4 康复理疗科

促进急性骨骼肌肉出血后及慢性血友病关节病的功能改善和恢复。职责包括:

4.4.1 评估 ①确定急性出血的部位;②为患者做定期骨骼肌肉关节结构及功能评估;③骨科手术术前及术后评估(可由骨科评估)。

4.4.2 治疗 采用各种技术(热疗、冰敷、电神经刺激、各种矫形器等,对出血、慢性滑膜炎和慢性关节炎以及患者术后进行治疗,减缓疼痛,恢复功能。

4.4.3 培训 ①对患者及家庭成员进行骨骼肌肉并发症及治疗相关培训;②培训患者进行日常的自我锻炼及出血后的功能恢复训练。

4.5 骨科

为骨骼肌肉系统急性出血或因慢性出血造成的并发症以及外伤后造成的骨骼肌肉系统的损伤进行骨科处理。职责包括:①组成有血友病患者骨科手术经验的多学科团队:骨科、血液科、护理、检验科、康复科、麻醉科、输血科、药剂科等;②术前充分的个体化评估,确定适宜的手术方案,由血液科医师协助制定围手术期替代治疗方案规划,与患者充分沟通;③正确的围手术期处理:术前:常规检查及影像学检查等、静脉置管等处理、麻醉准备;术中:凝血因子替代治疗(麻醉前开始)、监护措施;术后:凝血因子替代治疗、疼痛管理、特殊处理、并发症的监测及处理,功能恢复及随访。

4.6 影像科

及早发现亚临床出血及关节病变,对治疗效果进行随访监测,帮助调整患者的治疗剂量及治疗策略。

表 2 血友病诊疗中心和血友病综合管理中心提供的凝血检查清单及其相关的“操作时间”

实验	血友病综合管理中心		血友病诊疗中心	
	24 小时诊疗		24 小时诊疗	
PT、APTT、TT 及其混合实验	是	是	是	—
	TAT:6 小时内		TAT:6 小时内	
FⅧ:C 和 FⅨ:C 测定	是	是	TAT:48 小时内	—
	TAT:24 小时内		否	
抑制物测定	是	是	TAT:48 小时内	—
	TAT:24 小时内		否	
纤维蛋白原、血管性血友病因子和因子 II、V、Ⅶ、X、XI 活性测定	是	是	TAT:48 小时内	—
	TAT:24 小时内		否	
血小板聚集实验	是	—	—	—
VWF:Ag 与多聚体	是	—	—	—

5 各级诊疗中心如何合作

这涉及各级血友病中心间有效联络。血友病治疗中心在为当地血友病患者提供日常治疗和紧急救治方面发挥着关键作用。然而,患者可能需要通过血友病诊治中心和血友病综合管理中心,以获得更全面的管理(例如为产生抑制物的患者进行手术)。建议以区域为单位,以血友病诊疗中心为核心,形成血友病管理医联体。血友病综合管理中心作为三级转诊中心,为血友病诊疗中心提供支持和指导。

6 对血友病综合管理中心人员的要求

①中心负责人和(或)主要骨干需接受过血友病的专门培训。②中心有血友病专职护士。③中心具有较完整的血友病防治团队(血液科、儿科、骨科、急诊科、康复理疗科、口腔科、出凝血检测、血友病护理、遗传咨询等)。④中心有专人对初诊患者的信息登入全国的登记系统,并定期输入患者的治疗信息、药品使用信息及并发症/不良事件。

(杨仁池执笔)

参与讨论的专家(按姓氏笔画排列):上海交通大学医学院附属瑞金医院(王学锋),北京协和医院(王书杰、陈丽霞、赵永强),南方医科大学南方医院(孙竞),中国科技大学第一附属医院(吴竞生、郑昌成),首都医科大学附属北京儿童医院(吴润晖),山东省血液中心(张心声、房云海),中国医学科学院血液学研究所血液病医院(杨仁池、张磊、薛峰),华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫)

参考文献

- [1] 全国血友病协作组,邵宗鸿,杨天楹. 中国血友病患者率与八个地区生存率调查[J]. 中华血液学杂志, 1992,13(9):461—463.
 - [2] Giangrande P, Calizzani G, Menichini I, et al. The European standards of haemophilia centres[J]. Blood Transfus, 2014, 12(Suppl 3): s525—s530.
 - [3] Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: The Asia-Pacific perspective[J]. Haemophilia, 2018, 24: 366—375.
- (收稿日期:2019-01-14)
-
- (上接第181页)
- [9] Green ML, Leisenring WM, Xie H, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 122: 1316—1324.
 - [10] Foley B, Cooley S, Vermeris MR, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C+ natural killer cells with potent function[J]. Blood, 2012, 119: 2665—2674.
 - [11] Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia[J]. Blood, 2010, 116: 2411—2419.
 - [12] Scheper W, van Dorp S, Kersting S, et al. $\gamma\delta$ -T cells elicited by CMV reactivation after allo-SCT cross-recognize CMV and leukemia[J]. Leukemia, 2013, 27: 1328—1338.
 - [13] Bao X, Zhu Q, Xue S, et al. Cytomegalovirus induces strong antileukemic effect in acute myeloid leukemia patients following sibling HSCT without ATG-containing regimen[J]. Am J Transl Res, 2016, 8: 653—661.
 - [14] Chang YJ, Wang Y, Liu YR, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10: 134.
 - [15] Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT[J]. Blood, 2013, 122: 3359—3364.
 - [16] Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis[J]. Blood, 2016, 127: 2427—2438.
 - [17] Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection[J]. J Infect Dis, 2002, 185: 273—282.
 - [18] Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16: 1309—1314.
- (收稿日期:2018-12-10)