

艾替班特救治遗传性血管性水肿喉部发作 1 例及急救流程构想

姚我¹ 吴定钱² 沈磊³ 汪慧英¹ 刁然¹ 杨波云¹ 李伯慧¹ 王永芳¹ 葛柳雅¹

¹ 浙江大学医学院附属第二医院过敏科, 杭州 310009; ² 浙江大学医学院附属第二医院急诊科, 杭州 310009; ³ 浙江大学医学院附属第二医院耳鼻咽喉科, 杭州 310009

通信作者: 汪慧英, Email: marywang@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.11.025

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, 患病率约 1.5/10 万^[1]。HAE 的病理生理是由于患者体内的 C1 酯酶抑制物 (C1-INH) 缺乏或功能异常, 导致激肽释放酶激活失控, 从而使血管活性肽缓激肽的生成增加^[2-3]。当大量的缓激肽与相应的受体结合后, 就会在局部出现水肿和疼痛的症状。HAE 在临床上以反复发作的皮肤和黏膜下水肿为特征^[4], 常累及的部位是面部、四肢、胃肠道、生殖器以及咽喉。其中咽喉部的发作最为凶险, 可能导致患者窒息死亡, 是 HAE 患者死亡的最主要原因。醋酸艾替班特 (飞泽优), 作为一种缓激肽 B2 受体拮抗剂, 是目前国内唯一的 HAE 急性发作救治药物, 可快速缓解症状, 缩短发作时间^[5-6]。本研究报道一例 HAE 喉部水肿急性发作的患者, 在过敏科、急诊科、耳鼻咽喉科等多学科团队诊治下, 及时获得艾替班特治疗, 迅速缓解症状, 成功避免气管切开, 挽救生命的经验分享。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者男性, 47 岁。因“反复皮肤水肿 7 年, 喉部肿胀 2 h”入院。患者 7 年前出现反复右下肢皮肤肿胀, 肿胀为非对称性、非凹陷性、边界不清晰、无瘙痒、无伴发荨麻疹, 持续 2 d, 自行缓解。此后反复发作, 一年发作 6~7 次, 肿胀发作时影响四肢功能, 病因不明。1 年前病情加重, 发作频繁, 平均每月发作 1 次, 每次发作持续 1~2 d, 部位以双手双足为主, 无喉部肿胀发作。母亲与弟弟有反复水肿史。后就诊于本院过敏科, 考虑可能存在 HAE, 查 C1 酯酶抑制物 0.05 g/L (正常值 0.21~0.39 g/L) 补体 C4 <20 mg/L (正常值 100~400 mg/L), 确诊为遗传性血管性水肿, 并建议备用急性发作按需用药 (艾替班特), 但患者未遵医嘱。一周前季节变化, 天气冷热温差交替剧烈, 工作劳累, 出现上呼吸道感染咳嗽乏力症状, 后自行缓解。2 h 前患者突发咽部异物感、堵塞感, 立即联系过敏科医生, 考虑 HAE 急性喉部发作, 情况紧急, 嘱立即急诊就诊。而后患者因“咽

痛伴堵塞感 2 h”就诊于本院急诊耳鼻咽喉科。

既往无其他疾病史。否认食物、药物过敏史。患者母亲有类似病史, 并因喉部水肿发作抢救后长期昏迷。弟弟也有类似病史。否认其他家族史。

1.2 体格检查

入院查体: 血压 127/83 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 体温 36.7℃, 脉搏 90 次/min, 呼吸 15 次/min, 血氧饱和度 97%。神志清楚, 精神软。面部、颈部皮肤无明显肿胀 (见图 1), 咽部无充血, 舌部无明显肿胀 (见图 2), 喉镜下见会厌舌面部剧烈肿胀, 游离缘消失, 会厌抬举差, 声门裂暴露不满意。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。腹软无压痛、反跳痛。四肢、躯干部位皮肤均无肿胀。



面部、颈部皮肤无明显肿胀

舌部无明显肿胀

图 1 患者入院时面部、颈部图片

图 2 患者入院时舌部图片

1.3 辅助检查

补体 C4: 42 mg/L (正常值 100~400 mg/L)。

1.4 诊疗经过

因患者到急诊就诊时已出现说话费力, 无法向急诊医生提供 HAE 病史。急诊医生接诊后按照急性会厌炎处理, 予甲泼尼龙 40 mg 静滴及头孢曲松钠 (罗氏芬) 2.0 g 静滴治疗。过敏科医生会诊后, 考虑患者发病前有换季、劳累、上呼吸道感染等诱因, 目前无发热、乏力、咳嗽等其他感染征象, 结合喉镜检查, 诊断为 HAE 急性喉部发作, 二度喉梗阻, 暂不需紧急气管切开, 在密切观察病情进展的同时立即予醋酸艾替班特 (飞泽优) 30 mg 皮下注射治疗。注射时间约为发病后 3 h。注射部位为腹部区域皮下注射,

给药时间持续 40 s (至少 30 s), 注射部位有轻度疼痛, 一过性红斑, 而后出现一过性头晕, 额头出汗 (追问病史, 患者既往有晕针史, 当日因喉部肿胀进食较少), 头晕症状持续约 5 min, 无恶心呕吐, 无头痛, 无胸闷气急, 生命体征平稳, 血氧饱和度 97%, 后自行缓解。为安全起见, 注射后 15 min 将患者转运至急诊留观。注射后 30 min, 患者自觉窒息感开始缓解。2 h 45 min 后, 喉部堵塞感显著改善。6 h 后喉部堵塞感及肿胀基本消退, 可自由呼吸, 患者出院。14 h 后喉部肿胀完全消退, 正常进食言语, 后复查喉镜示会厌舌面水肿较前明显消退。

2 讨论

HAE 是罕见病, 发病率极低, 但由于普遍存在延迟诊断和误诊, 所以真实的患病率应该较目前数据略高^[1]。HAE 的水肿可累及身体任何部位, 导致疼痛, 身体功能障碍, 腹部发作时常导致不必要的手术, 而喉部发作最为凶险, 随时危及生命。据统计中国 HAE 患者中至少发生过一次喉部水肿的比例高达 59%^[7], 中国 HAE 患者发作频率约为每 2 年发作 1 次^[8], 因喉部水肿窒息的病死率最高可达 40%^[7]。这也就意味着, 中国 HAE 患者发作时的死亡风险更高, 及时发现和救治极其重要。

HAE 患者一旦发生喉部水肿, 常见症状有咽喉部肿胀、咽部异物感, 声嘶、发音困难等, 继而出现呼吸困难甚至窒息。由于喉梗阻导致的死亡风险极高, 早期治疗显得尤为重要。Bork 等^[9]将 HAE 急性发作并发喉梗阻分为 3 期。第 1 期为呼吸困难前期, 即从咽喉部水肿开始到出现呼吸困难, 通常持续数小时, 平均 3~4 h^[10]。此期使用药物治疗时间比较充足, 但有些发展较快的则无法采取保守治疗; 第 2 期为呼吸困难期, 即从呼吸困难开始到出现意识丧失, 持续时间平均 40~50 min, 但有报道仅为数分钟, 部分患者可无第 1 期而直接进入第 2 期。此时应立即行气管切开术, 开放上气道, 必要时可行环甲膜切开术; 第 3 期为意识丧失期, 即从意识丧失到呼吸心搏停止, 持续时间通常小于 10 min, 需立即行环甲膜切开术, 开放上气道后行心肺复苏。

HAE 的治疗目标是实现疾病的完全控制和患者生活的正常化, 也就是实现疾病的零发作^[11]。HAE 治疗的策略包括长期预防发作治疗、短期预防发作治疗以及急性发作按需治疗三个方面。急性发作的诊治可以缩短发作时间和严重程度, 降低发作相关的并发症和潜在的病死率。国际指南推荐所有发作均应考虑按需治疗, 且应尽早治疗。所有患者都应有足够的药物, 以按需治疗 2 次发作, 并始终携带按需治疗药物^[12-13]。而按需治疗的药物主要包括: 血源性 C1-INH、重组人 C1-INH、艾替班特和艾卡拉肽。既往国内对于 HAE 急性发作无有效的按需治疗药物, 通常采取输入冻干新鲜血浆 (fresh frozen plasma, FFP) 以补充 C1-INH。但 FFP 不但难获得, 而且疗效有限, 此外还包含可产生额外缓激肽的潜在底物, 在理论上可能会加重血管性水

肿的发作。输入血液制品也可能带来输血反应、感染等相关风险。因此国际指南建议 FFP 仅在其他推荐的治疗方法不可及时才可使用。实际上, 国内的 HAE 患者发病后得到 FFP 治疗的也寥寥无几。患者发病后几乎是靠自愈, 对于皮肤发作尚可忍受, 而咽喉部发作导致窒息的患者, 若未及时进行气管切开, 就会付出了生命的代价。一些患者因为频繁的咽喉部发作, 为保障生命安全, 不得不长期保留气管切开套管, 严重影响生活质量。

近年来由于国家对于罕见病的重视, HAE 被列入我国《第一批罕见病目录》^[14]。HAE 急性发作按需治疗药物的醋酸艾替班特 (飞泽优) 于 2021 年在国内上市并进入国家医保。研究表明, 针对 HAE 的皮肤、腹部以及咽喉部位发作, 艾替班特均可快速起效, 及时缓解症状, 缩短发作病程, 且 90% 患者单剂量即可成功治疗, 同时安全性高, 无治疗相关的严重不良反应发生^[6-7]。进入国家医保后, 药物价格大大降低, HAE 患者减轻了治疗经济负担。

虽然已有新药, 但目前 HAE 急性发作的治疗仍面临着诸多困境。本例患者为国内首例因 HAE 喉水肿发作及时应用艾替班特成功救治的病例。此次治疗经验证实了对于 HAE 喉水肿发作, 及时应用艾替班特, 起效快, 可有效缓解症状, 缩短发病时间, 成功避免了气管切开, 挽救患者生命。结合该患者发病后的治疗经过, 也总结了一些问题: 首先, 大部分患者对疾病不够重视, 尤其发作频率不高, 也未发生过喉部水肿的患者, 仍存在侥幸心理, 没有遵医嘱备用按需治疗药物。其次, 对于 HAE 这个罕见病, 大部分医生仍不了解, 当患者急性发作就诊时无法快速识别疾病, 并及时给予相应的治疗。最后, 在急性发作的紧急情况下, 急救药物的获得和给药的流程仍比较复杂。

针对以上问题, 本研究给出以下建议和解决方法。(1) 患者方面: ①继续加强患者长期随访和教育工作, 让患者备用充足的艾替班特 (2 剂), 并始终随身携带; ②由于患者急性发作时可能存在语言表达功能丧失的情况, 建议患者随身携带记录有疾病诊断、急救药物信息的急救卡^[15] (见附图 1), 必要时出示给医务人员; ③遵医嘱使用长期预防治疗及短期预防的治疗药物, 平时注意避免诱发因素, 尽量减少急性发作。(2) 医生方面: ①加强所有医生 HAE 疾病相关知识培训, 尤其是急诊科、耳鼻咽喉科、皮肤科、消化科医生等相关科室, 提高相关科室医生识别、诊治该疾病的能力; ②在院内建立 HAE 多学科诊疗模式专家团队, 纳入过敏科、急诊科、耳鼻咽喉科、皮肤科、消化科医生等相关科室医生, 当遇到患者急性发作时即可快速联动, 迅速会诊、制定治疗方案、快速实施治疗及观察, 确保患者的生命安全; ③在急诊科推广 HAE 诊疗流程 (见图 3), 减少漏诊误诊。制定 HAE 发作应急预案, 快速实施救治。(3) 医院流程方面: ①增加急救药物的储备, 门诊和急诊药房都应备药, 确保患者在任何时间发病都可以及时获得药物; ②在应用患者自备的急救药物时, 设立简化流程,

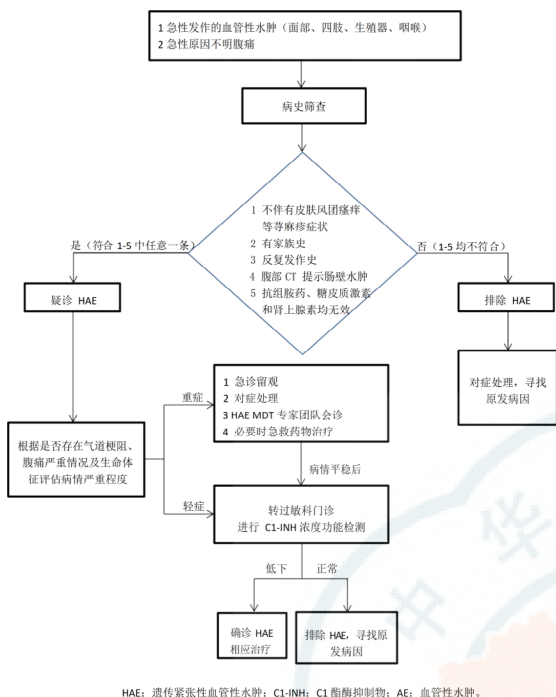


图 3 浙大二院遗传性血管性水肿（HAE）诊疗流程（急诊）

如提供就诊记录、医嘱记录、购药记录、发票等，签署知情同意书即可。

综上所述，需要进一步加强 HAE 疾病的宣传，让患者、医生乃至全社会都关注和认识这个疾病。需要在医院建立的 HAE 多学科诊疗模式专家团队，制定全面的诊治流程，使新药更好的造福于患者，避免疾病相关的致死性事件发生。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

本文有附录，请登录中华急诊网（www.cem.org.cn）浏览本文 Html 格式

参 考 文 献

[1] Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, et al. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 73. DOI:10.1186/s13023-018-0815-5.

[2] Hofman ZLM, Relan A, Zeerleder S, et al. Angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: local manifestations of a systemic activation process[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(2): 359-366. DOI:10.1016/j.jaci.2016.02.041.

[3] Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010,

104(3): 193-204. DOI:10.1016/j.anai.2010.01.007.

[4] 中华医学会变态反应学分会，中国医师协会变态反应医师分会，支玉香，等. 遗传性血管性水肿的诊断和治疗专家共识 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(1): 1-4. DOI:10.3969/j.issn.1673-8705.2019.01.001.

[5] Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema[J]. N Engl J Med, 2010, 363(6): 532-541. DOI:10.1056/NEJMoa0906393.

[6] Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107(6): 529-537. DOI:10.1016/j.anai.2011.08.015.

[7] Liu S, Xu YY, Liu YP, et al. Hereditary angioedema: a Chinese perspective[J]. Eur J Dermatol, 2019, 29(1): 14-20. DOI:10.1684/ejd.2018.3487.

[8] Cao Y, Liu S, Zhi YX. The natural course of hereditary angioedema in a Chinese cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1):257. DOI:10.1186/s13023-020-01526-1.

[9] Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3): 692-697. DOI:10.1016/j.jaci.2012.05.055.

[10] Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(5): 714-718. DOI: 10.1001/archinte.161.5.714.

[11] Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update[J]. World Allergy Organ J, 2022, 15(3): 100627. DOI:10.1016/j.waojou.2022.100627.

[12] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update[J]. Allergy, 2018, 73(8): 1575-1596. DOI:10.1111/all.13384.

[13] Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The international/Canadian hereditary angioedema guideline[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2019, 15: 72. DOI:10.1186/s13223-019-0376-8.

[14] 国家卫生健康委员会，科技部，工业和信息化部，等. 关于公布第一批罕见病目录的通知 [EB/OL]. [2022-02-12]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.

[15] 遗传性血管性水肿国际组织. HAEi 紧急医疗救护卡 - 中文版 [EB/OL]. [2022-02-12]. <https://haei.org/resources/emergency-cards/>

（收稿日期：2022-03-28）

（本文编辑：张斯龙）