

· 专科护理 ·

法布雷病患者酶替代治疗输液相关反应的观察及护理

常蕾¹,张静¹,于澈¹,韩文静¹,王伟²

(1.山东第一医科大学附属省立医院 肾内科,山东 济南 250021;

2.山东第一医科大学附属省立医院 心内科)

【摘要】 目的 总结法布雷病患者酶替代治疗过程中输液相关反应的观察及护理经验。方法 回顾性分析2020年9月至2024年3月,山东省某三级甲等医院收治的法布雷病患者21例,在酶替代治疗期间发生输液相关反应的临床表现、护理措施及转归情况。结果 共21例患者接受酶替代治疗327次,其中13例患者输注注射用阿加糖酶β共112次,9例患者输注阿加糖酶α注射用浓溶液共215次,且有1例患者先后分别接受了注射用阿加糖酶β和阿加糖酶α注射用浓溶液的治疗。期间,4例患者共发生5次输液相关反应,表现为发热、乏力、肢端疼痛加重、肢端麻木及触觉下降,经对症处理后均能继续治疗,未出现严重输液相关反应。结论 法布雷病患者在酶替代治疗中,严重输液相关反应较为罕见,通常经对症处理后可继续治疗。

【关键词】 法布雷病;酶替代治疗;输液相关反应;护理

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2025.03.024

【中图分类号】 R47 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2025)03-0100-04

Infusion-Related Reactions and Nursing of Enzyme Replacement Therapy in Patients with Fabry Disease

CHANG Lei¹, ZHANG Jing¹, YU Che¹, HAN Wenjing¹, WANG Wei² (1. Department of Nephrology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China; 2. Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University)

Corresponding Author: ZHANG Jing, Tel: 0531-68779832

【Abstract】 Objective To summarize the infusion-related reactions and nursing of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. **Methods** The clinical manifestations, nursing and outcomes of infusion-related reactions were retrospectively analyzed in 21 patients with Fabry disease undergoing enzyme replacement therapy from September 2020 to March 2024 admitted to our center. **Results** A total of 21 patients underwent 327 infusions, including 112 infusions of agalsidase beta for 13 patients and 215 infusions of agalsidase alpha for 9 patients, of which 1 patient underwent infusions of both drugs respectively. A total of 5 infusion-related reactions occurred in 4 patients, including fever, fatigue, aggravated limb pain, numbness and decreased tactile sensation in extremities. All the patients continued infusions after symptomatic treatment, and no severe infusion-related reactions occurred. **Conclusions** Severe infusion-related reactions of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease rarely occur and can be usually continued after symptomatic treatment.

【Key words】 Fabry disease; enzyme replacement therapy; infusion-related reactions; nursing

[Mil Nurs, 2025, 42(03): 100-103]

法布雷病(Fabry disease, FD)是一种罕见的X连锁遗传溶酶体贮积症,因基因突变导致α半乳糖苷酶(Aα-galactosidase A, α-Gal A)活性降低或完全缺乏,导致代谢底物及其衍生物在组织细胞中大量贮积,引起多脏器病变甚至死亡^[1]。普通人群

患病率为1/10万,男性FD患者的预期寿命减少约15~20年,女性减少约6~10年^[2-3]。酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT)使用重组α-Gal A替代体内缺陷酶,早期应用可延缓疾病进展并提升生活质量,已成为FD特异性治疗的基石,但其存在一定局限性:药物半衰期短(约45 min),通常需每1~2周输注1次且需终生维持;高免疫原性易引发输液相关反应^[4],即输注过程或输注后4 h内

【收稿日期】 2024-09-26 **【修回日期】** 2025-01-24

【作者简介】 常蕾,本科,主管护师,电话:0531-68776293

【通信作者】 张静,电话:0531-68779832

出现发热、寒战及其他反应,如肢体疼痛、感觉异常、血压下降、呼吸困难、恶心、瘙痒、荨麻疹、皮疹、头痛等^[5-6]。国外自 2001 年开展 ERT^[7],并已实现家庭治疗且证实其安全可行^[8]。国内于 2020 年开始应用注射用阿加糖酶 β 和阿加糖酶 α 注射用浓溶液^[9],并关注 ERT 的适用范围、疗效评估、监测指标及输液相关反应等问题^[10]。我院肾内科在国内较早开展 ERT,现对输液相关反应的观察及护理进行回顾性分析,旨在为 FD 治疗的护理提供借鉴。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 9 月至 2024 年 3 月,山东省某三级甲等医院共为 21 例 FD 患者进行 327 次 ERT,包括男 13 例、女 8 例,年龄 17~57 岁,平均(38±13.3)岁,13 例患者输注注射用阿加糖酶 β 112 次,9 例患者输注阿加糖酶 α 注射用浓溶液 215 次,其中有 1 例患者先后分别输注注射用阿加

糖酶 β 和阿加糖酶 α 注射用浓溶液。本研究已获得医院医学伦理委员会审核批准(SWYX NO.2020-312),所有患者签署知情同意书。

1.2 ERT 用药和输注方法 设置 ERT 专项医护人员,使用的药物信息见表 1。药物配置使用灭菌注射用水稀释(阿加糖酶 α 注射用浓溶液无需稀释),不建议使用过滤针头以免产生泡沫,配置完成后勿振摇,轻轻倒置输液袋,确保药品和稀释液彻底混匀,目检稀释溶液澄清无色。药液现配现用,单独静脉输液通路输注,选择内置低蛋白结合过滤器(0.2 μm)输液器。输液前 30 min 使用地塞米松、甲强龙等药物预防输液相关反应^[11],输液前后用生理盐水冲洗管路。初始输注速度不应过快,在确定患者能够耐受后逐渐提高输注速率。输液过程使用心电图监护仪监测患者生命体征,输液结束观察 24~48 h 无不良反应后离院。

表 1 法布雷病酶替代治疗的药物信息

药品名	剂型	规格	推荐剂量	输注时间	用药频率	输液器滤孔	储存条件
注射用阿加糖酶 β	粉剂	5 mg;35 mg	1 mg/kg(>8 岁)	15 mg/h,>90 min	2 周一次	0.2 μm	冷藏
阿加糖酶 α 注射用浓溶液	溶液	3.5 mg	0.2 mg/kg(>6 岁)	>40 min	1 周或 2 周一次	0.2 μm	冷藏

2 输液相关反应的观察及护理

2.1 输液相关反应的观察 共为 21 例 FD 患者进行 327 次 ERT,输液时间 40~360 min,临床资料见表 2。其中 4 例(19.04%)患者出现输液相关反应共

5 例次,分别为:发热 2 例次(同一患者)、疼痛加剧 1 例次、感觉异常 1 例次、乏力 1 例次,具体信息见表 3。4 例患者经及时有效的对症处理后,均继续输液并症状缓解。

表 2 21 例酶替代治疗患者的临床资料(n=21)

病例	性别	年龄(岁)	所用药物	体重(kg)	用药标准(mg/kg)	用药剂量(mg)	用药次数	不良反应
P1	女	56	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	70.0	0.2	14.0	13	第 1 次治疗肢端麻木触觉下降
P2	女	21	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	34.0	0.2	7.0	4	无
P3	女	48	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	72.5	0.2	14.0	2	无
P4	女	36	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	50.2	0.2	14.0	43	无
P5	男	47	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	52.0	0.2	10.5	27	无
P6	女	44	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	60.2	0.2	12.1	32	无
P7	女	53	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	60.2	0.2	12.1	27	无
P8	男	19	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	51.0	0.2	10.5	25	无
P9	女	40	阿加糖酶 α 注射用浓溶液	76.0	0.2	14.0	42	无
			注射用阿加糖酶 β		1.0	45.0	6	第 1 次治疗乏力
P10	女	49	注射用阿加糖酶 β	44.0	1.0	40.0	4	无
P11	男	35	注射用阿加糖酶 β	57.0	1.0	55.0	18	无
P12	男	37	注射用阿加糖酶 β	80.0	1.0	70.0	9	第 4 次、第 9 次治疗发热
P13	男	42	注射用阿加糖酶 β	77.0	1.0	75.0	10	无
P14	男	39	注射用阿加糖酶 β	50.0	1.0	50.0	1	无
P15	男	18	注射用阿加糖酶 β	60.0	1.0	60.0	1	无
P16	男	57	注射用阿加糖酶 β	85.0	1.0	85.0	4	无
P17	男	37	注射用阿加糖酶 β	60.0	1.0	55.0	2	第 2 次治疗肢端疼痛加剧
P18	男	37	注射用阿加糖酶 β	50.0	1.0	45.0	22	无
P19	男	17	注射用阿加糖酶 β	54.0	1.0	60.0	28	无
P20	男	24	注射用阿加糖酶 β	73.0	1.0	70.0	4	无
P21	男	28	注射用阿加糖酶 β	78.0	1.0	80.0	3	无

表3 5例ERT输液相关反应的临床资料

病例	性别	年龄(岁)	使用药物	发生时间	症状	处理措施	缓解时间
P12	男	37	注射用阿加糖酶β	第4次治疗30 min	发热至37.5℃,无寒战	减慢滴速,严密观察	治疗完成1 h后体温正常
P12	男	37	注射用阿加糖酶β	第9次治疗30 min	发热至38.6℃,寒战、面色潮红	物理及药物降温治疗,延长至6h	降温措施2 h后体温正常
P17	男	28	注射用阿加糖酶β	第2次治疗30 min	疼痛加剧,数字疼痛评分4分升至8分,撞墙、自残行为	减慢滴速,口服止痛剂	治疗完成3~4 h后数字疼痛评分逐渐降至4分
P1	女	56	阿加糖酶α注射用浓溶液	第1次治疗开始后立即	肢端麻木,触觉下降	减慢滴速,严密观察	治疗完成4 h后肢端麻木消失,触觉恢复
P9	女	40	注射用阿加糖酶β	第1次治疗结束后4 h	乏力,睡眠增加	留院严密观察	次日缓解

2.2 输液相关反应的护理

2.2.1 发热护理 注射用阿加糖酶β发生输液相关反应多表现为发热、寒战^[6],输注前可使用甲强龙、地塞米松等进行预防。P12患者在第4次输注注射用阿加糖酶β30 min时,发热至37.5℃,无寒战,给予减慢滴速继续输注,体温未再升高,治疗完成1 h后体温恢复正常;在第9次输注注射用阿加糖酶β30 min时,发热至38.6℃,寒战、面色潮红,适当饮温水,酌情增减衣物,严禁捂汗,减慢滴速将输注时间由3 h延长至6 h,给予物理及药物降温2 h后体温恢复正常。

2.2.2 疼痛护理 FD患者可出现无特殊体征、间歇性发作、有烧灼感和针扎感的肢体疼痛,休息或服用抗惊厥药物可缓解。环境改变、体温变化、运动及情绪压力等均为诱因^[9]。研究发现ERT可以导致患者振动觉、冷痛和热痛异常的阈值降低,可降低感觉神经系统的敏感性^[12],这也可能是ERT后疼痛加剧的原因。P17患者第2次输注注射用阿加糖酶β30 min时,出现手足疼痛加剧,疼痛综合评估由4分升至8分,有撞墙、自残行为。经过医护人员共同讨论,借鉴文献报道个案护理经验,为患者制订个性化疼痛管理策略:(1)保持室内安静及光照、温湿度适宜;(2)降低静脉药物的输注速度;(3)遵医嘱服用镇静止痛药;(4)用冷水浸浴及按摩疼痛的肢体;(5)通过音乐疗法等方式分散患者的注意力;(6)每班护士进行疼痛评估并记录疼痛发生和持续时间、部位、特征、发展以及控制水平^[13]。通过落实以上措施,该患者能够继续进行本次ERT,治疗完成3~4 h后疼痛综合评估降至4分。

2.2.3 感觉异常护理 患者发生感觉异常可表现为肢端麻木、心悸、呼吸困难等,应鼓励患者与医护人员及时沟通,明确具体部位,必要时请相关科室会诊,避免严重不良事件的发生。P1患者在第1次开始输注阿加糖酶α注射用浓溶液后立即出现双手指端麻木、触觉下降,给予减慢滴速继续输注,避免接触尖锐物品以防割伤或划伤,治疗完成后4 h患者触觉恢复。

2.2.4 乏力护理 P9患者在第1次输注注射用阿

加糖酶β结束后4 h,出现乏力、睡眠时长增加、日常活动耐力下降等症状,给予留院观察和专人陪护,减少日常活动量,预防跌倒、坠床等不良事件,保持医护患之间良好沟通,次日患者症状缓解。

3 讨论

3.1 加强ERT输液相关反应的监测 ERT启动后,因人体对外源酶的免疫反应,部分患者可能出现输液相关反应如僵硬、发热、疼痛、呕吐、血管水肿和腹泻等^[14],且有超敏反应及心脏事件发生^[10]。69%患者在开始治疗后6个月内出现首次输液相关反应,11.29%患者在治疗开始后2年或更长时间内首次出现输液相关反应^[5]。依据注射用阿加糖酶β药品说明书,输液相关反应发生率为67%,本研究中注射用阿加糖酶β输液相关反应发生率为23.07%。依据阿加糖酶α注射用浓溶液药品说明书,输液相关反应发生率为13.7%,日本的阿加糖酶α注射用浓溶液安全性监测报告显示输液相关反应发生率为12.6%^[5],本研究中阿加糖酶α注射用浓溶液输液相关反应发生率为11.11%。FD患者ERT严重输液相关反应发生率约1.2%,并因此暂停治疗甚至危及生命;女性患者因杂合子残留部分酶活性,超敏反应发生率低于男性患者^[5]。本研究中患者未出现严重输液相关反应。FD患者由于溶酶体缺乏α-Gal A活性,ERT可导致抗药抗体的形成(主要为IgG抗体)^[15],IgG抗体阳性率约6.6%,其输液相关反应发生率高于IgG抗体阴性患者^[5],但和严重程度无直接关联^[6]。

3.2 提高FD患者ERT的依从性 家族性遗传罕见病FD需要终生规律ERT治疗,通常每2周住院静脉输注药物一次。该疾病及其治疗的特点要求患者具有较高的依从性。但是,家族中多人患病、需要终生治疗、输注药物治疗间期较短等因素均对患者及家庭造成较大的疾病负担,并且频繁住院也会增加患者的交通负担以及造成工作时间冲突等问题,从而降低FD患者ERT依从性。目前多个国家通过实践ERT家庭治疗解决以上问题^[8]。同时,正常体重成人ERT年费用约为200万元人民币,巨额治疗费又加重了患者及家庭的经济负担。另外,应用广

泛性焦虑障碍量表和患者抑郁自评量表对 FD 患者进行心理评估,结果显示患者均有不同程度的心理问题。经济负担和心理问题将进一步降低 FD 患者 ERT 依从性。为解决以上问题,国内正在逐步完善医保报销政策等社会支持体系。目前阿加糖酶 α 注射用浓溶液已纳入医保报销范围,注射用阿加糖酶 β 也纳入山东省、浙江省和江苏省医保报销范围,有助于提高 FD 患者 ERT 的依从性。

3.3 国外 ERT 家庭治疗的现状 FD 的治疗是患者、家属、医生和护士共同协作的过程^[16]。居家输液治疗(home infusion therapy, HIT)是居家护理实践的重要组成部分,居家输注生物制剂时,安全性应被视为首要考虑因素,选择合适的血管通路是居家输液治疗的重要环节^[17]。国外研究^[6]显示,95%FD 患者倾向于 ERT 家庭治疗,其中 90%患者认为家庭治疗安全有效且提高患者依从性。意大利 FD 患者 ERT 家庭输液计划选择 ERT 输注 8 次以上、临床症状稳定、至少 4 次输注中未出现输液相关反应的 FD 患者,由护士进行家庭治疗及全程看护,如发生输液相关反应由护士远程联系医生对症处理,其家庭输液相关反应发生率为 0.0093%,患者 ERT 依从性 100%^[18]。荷兰 ERT 家庭治疗模式^[6]选择经医院治疗未发生输液相关反应的 FD 患者,或曾发生输液相关反应已掌握抗过敏药物应用且再经 2 次 ERT 无输液相关反应的患者,经护士培训后居家自行输注及自我看护,如发生输液相关反应至医院就医,其家庭输液相关反应发生率为 0,患者 ERT 依从性 95%。国外近 20 年 ERT 家庭治疗经验对我国 FD 患者 ERT 治疗模式的发展具有借鉴意义。

4 小结

本研究中 FD 患者 ERT 输液相关反应主要表现为发热、疼痛加重、肢端感觉异常、乏力等,通常经对症处理后可继续输注且症状逐渐缓解,严重输液相关反应较少发生,就近治疗或家庭治疗有助于提高 FD 患者 ERT 依从性。

【参考文献】

[1] ZARATE Y A, HOPKIN R J. Fabry's disease[J]. Lancet, 2008, 372(9647):1427-1435.
[2] NOWICKI M, BAZAN-SOCHA S, BLAZEJEWSKA-HYZOREK B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement[J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(1):91-97.
[3] SCHIFFMANN R, HUGHES D A, LINTHORST G E, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "kidney disease: improving global out-

comes" (KDIGO) controversies conference[J]. Kidney Int, 2017, 91(2):284-293.
[4] 欧阳彦,任红,陈楠.法布里病精准治疗的研究进展[J].中华肾脏病杂志,2023,39(4):298-304.
[5] SASA H, NAGAO M, KINO K. Safety and effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry disease: post-marketing surveillance in Japan[J]. Mol Genet Metab, 2019, 126(4):448-459.
[6] LINTHORST G E, VEDDER A C, ORMEL E E, et al. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in the Netherlands[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(2):355-360.
[7] SVARSTAD E, MARTI H P. The changing landscape of Fabry disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(4):569-576.
[8] NOWICKI M, BAZAN-SOCHA S, KLOPOTOWSKI M, et al. Considerations for home-based treatment of Fabry disease in Poland during the COVID-19 pandemic and beyond[J/OL]. [2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34443990/>. DOI: 10.3390/ijerph18168242.
[9] 陈楠.法布雷病:推动早期诊断和治疗,积极改善患者预后[J].中华内科杂志,2021,60(4):299-301.
[10] DUTRA-CLARKE M, TAPIA D, CURTIN E, et al. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy [J/OL]. [2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437642/>. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100700.
[11] 中国法布雷病专家协作组.中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)[J].中华内科杂志,2021,60(4):321-330.
[12] HILZ M J, BRYN M, MARTHOL H, et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A-delta-, and A-beta-nerve fibers in Fabry neuropathy[J]. Neurology, 2004, 62(7):1066-1072.
[13] 王梦月,陈英,余良珍,等.罕见法布雷病患者一例的护理[J].解放军护理杂志,2021,38(9):85-86.
[14] LIMGALA R P, FIKRY J, VELIGATLA V, et al. The Interaction of innate and adaptive immunity and stabilization of mast cell activation in management of infusion related reactions in patients with fabry disease[J/OL]. [2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003611/>. DOI: 10.3390/ijms21197213.
[15] WILCOX W R, LINTHORST G E, GERMAIN D P, et al. Anti-alpha-galactosidase a antibody response to agalsidase beta treatment, data from the Fabry registry[J]. Mol Genet Metab, 2012, 105(3):443-449.
[16] 何细飞,王素芬,周舸.法布里病致全身多器官功能损害患者的护理[J].中华护理杂志,2014,49(10):1271-1273.
[17] 金蕾,曹秀珠,刘畅,等.美国输液护理学会 2024 版《输液治疗实践标准》之居家输液治疗解读[J].军事护理,2024,41(10):1-4.
[18] CONCOLINO D, AMICO L, CAPPELLINI M D, et al. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: the experience of a large Italian collaborative group[J]. Mol Genet Metab Rep, 2017(12):85-91.

(本文编辑:刘于晶)