

中国重型血友病A成人患者短期足量预防治疗的疗效

孙雪岩, 庄金木, 周璇, 李惠萍, 柳竹琴, 孙竞
南方医科大学南方医院血液科, 广东 广州 510515

摘要:目的 研究中国重型血友病A成人患者短期足量预防治疗下的疗效特点。方法 对既往按需或低剂量预防治疗的13例重型血友病A成人患者进行关节评估(靶关节超声、HJHS关节评分), 回顾性收集按需或低剂量预防治疗时患者的年出血情况, 然后前瞻性观察短期足量预防治疗下患者出血情况及关节评估状况的变化, 同时调查患者平时活动强度(IPAQ短问卷), 测量足量预防治疗下患者72 h FVIII:C谷浓度。结果 13例重型血友病A成人患者中位年龄26.0(20.5~29.0)岁, 接受短期足量预防治疗的中位剂量31.0(29.1~33.0) U/kg, 3次/周, 72 h FVIII:C谷浓度1.7%(1.3%~3.4%)。随访3月期间, 所有患者的年化出血次数、年化关节出血次数较既往明显减少($P=0.001$, $P=0.001$), 但仅有4人(30.8%)实现了“零出血”, 7人(53.8%)实现了关节“零出血”, 仍有9人(69.2%)存在突破性出血。关节超声与HJHS评分评估6人(46.2%)靶关节损害程度较前加重, 7人(53.8%)则无明显进展。相比于关节未进展组, 关节进展组患者可能存在关节基线状态较严重、随访前及随访期间的出血次数较高、体力活动强度较高、而FVIII:C的基线活性较低等状况偏差。结论 目前短期足量预防治疗虽可以明显减少出血及部分阻止关节损害的进展, 但尚无法实现所有中国重型血友病A成人患者的“零出血”目标, 亦无法完全阻止其关节的进一步损害。对于不同临床出血表型、关节状态及体力活动强度的成人患者, 可能需要更多评估方法的个体化治疗方案及必要的理疗和手术干预。

关键词: 足量预防治疗; 成人; 重型血友病A

Efficacy of short-term full-dose prophylaxis in adult Chinese patients with severe hemophilia A

SUN Xueyan, ZHUANG Jinmu, ZHOU Xuan, LI Huiping, LIU Zhuqin, SUN Jing
Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of short-term full-dose prophylaxis in adult Chinese patients with severe hemophilia A. **Methods** Thirteen adult Chinese patients with severe hemophilia A receiving on-demand or low-dose prophylaxis underwent ultrasound examination of the target joints and evaluation of Hemophilia Joint Health Score (HJHS). The data of annual bleeding episodes in the period of on-demand or low-dose prophylaxis were collected retrospectively from the patients, and the changes in bleeding and joint condition (ultrasound findings of the target joints and HJHS) were observed during short-term full-dose prophylaxis. The activity intensity of the patients was assessed using the IPAQ questionnaire, and the 72 h FVIII trough activity was measured during full-dose prophylaxis. **Results** The median age of the 13 patients was 26.0 (20.5-29.0) years. For full-dose prophylaxis, the patients received a median therapeutic dose of 31.0 (29.1-33.0) IU/kg, administered for 3 times per week; the median 72 h FVIII trough activity of patients was 1.7% (1.3-3.4%). During the follow-up period for 3 months, the annual bleeding rates (ABR) and annual joint bleeding rates (AJBR) decreased significantly in all the patients ($P=0.001$ and 0.001 , respectively), but zero bleeding was achieved in only 4 patients (30.8%) and zero joint bleeding in 7 patients (53.8%); 9 patients (69.2%) still experienced breakthrough bleeding. The damage severity of target joints assessed by ultrasound and HJHS in 6 patients (46.2%) was worse than before and no obvious progression of target joints damage was found in 7 patients (53.8%). Compared with the patients without progression, the patients with worsened joint damage had poorer baseline joint condition, higher bleeding frequencies before and during the follow-up, a higher intensity of physical activity, and a lower baseline FVIII activity. **Conclusion** At present, although short-term full-dose prophylaxis can significantly reduce the bleeding and partially prevent the progression of joint damage, it is not yet possible to achieve the goal of zero bleeding for all adult patients with severe hemophilia A in China, nor can it completely prevent further joint damage. For adult patients with different clinical bleeding phenotypes, joint conditions and physical activity intensity, individualized therapy involving additional evaluation methods should be implemented, and physiotherapy and surgical intervention can be considered when necessary.

Keywords: full-dose prophylaxis; severe hemophilia A; adult patients

目前足量预防治疗是重型血友病A儿童的首选治疗方式, 然而成人重型血友病患者是否首选足量预防治

疗尚无定论^[1]。随着我国经济及医保政策的改善, 国内部分成人患者的预防治疗剂量已逐渐从低剂量过渡至中剂量, 少数患者甚至开始了足量预防治疗。国外已有大量文献证实足量预防治疗的优越性^[2-7], 但中国重型血友病A成人患者由于既往治疗不足, 在足量预防治疗开始前大多经历较多的关节出血^[8]和明显的关节损害, 足

收稿日期: 2018-06-05

基金项目: 南方医科大学临床重点研究项目(LC2016ZD016)

作者简介: 孙雪岩, 硕士研究生, E-mail: ssnowyan@163.com

通信作者: 孙竞, E-mail: jsun_cn@hotmail.com

量预防治疗的疗效特点可能与国外成人不同。目前国内仅有重型血友病A儿童患者足量预防治疗的疗效研究^[9-10],成人患者的疗效研究则尚未见文献报道。相比于儿童,中国成人患者的临床出血表型、关节状态等亦不相同,其足量预防治疗的疗效特点亦可能也与之不同。为此,我们着眼于既往接受按需或低剂量预防治疗的重型血友病A成人患者,观察其在3个月足量预防治疗下出血及关节的变化情况,以研究足量预防治疗在中国重型血友病A成人患者的疗效特点。

1 资料和方法

1.1 研究对象

以FVIII活性 $<2\%$ ^[11]且年出血次数 ≥ 12 次的血友病患者界定为重型血友病A患者。研究对象纳入标准:重型血友病A患者,男性,年龄 >18 岁,暴露日大于150 d,抑制物阴性且既往无抑制物病史,均获得知情同意。排除标准:既往对重组或血浆FVIII浓缩物发生严重不良反应,肝肾功能异常(丙氨酸氨基转移酶或天门冬氨酸氨基转移酶 >3 倍正常值上限;总胆红素 >2 倍正常值上限;肌酐 >2 倍正常值上限),伴有严重肝脏疾病或具有除A型血友病以外的其他先天性或获得性凝血障碍。根据上述研究对象纳入及排除标准,将2017年1月~2017年11月期间在南方医院血友病诊疗中心开始进行足量预防治疗的13名重型血友病A成人患者纳入研究,中位年龄26.0(20.5~29.0)岁。所有患者随访时间为90 d。伦理批件号NFEC-2016-192。

1.2 研究方法

本研究为单中心、前瞻性观察性研究,随访期间患者使用药物均为重组FVIII制剂。首先利用自主设计的“血友管家”APP准确收集所有患者此前1年以上按需或低剂量预防治疗(10~15 U/kg, 2~3次/周,且每周 <30 U/kg)时的出血及治疗情况,评估短期足量预防治疗(25~40 U/kg, 3次/周)开始前患者的关节状态并将其作为基线状态,然后前瞻性观察3个月足量预防治疗时的出血情况及关节变化。根据患者短期足量预防治疗前后最严重的单一靶关节变化将其分为关节进展组、关节无明显进展组及关节改善组,其具体定义是:随访前后靶关节超声评分差值(随访后靶关节超声评分-随访前靶关节超声评分) ≥ 1 分或随访前后靶关节HJHS评分差值(随访后靶关节HJHS评分-随访前靶关节HJHS评分) ≥ 2 分定义为关节进展;随访前后靶关节超声评分差值=0分且随访前后靶关节HJHS评分差值绝对值 ≤ 1 定义为关节无明显进展;随访前后靶关节超声评分差值 ≤ -1 分且随访前后靶关节HJHS评分差值 ≤ -2 定义为关节改善。

1.3 观察指标

1.3.1 年化出血次数(ABR)及年化关节出血次数(AJBR) 回顾性收集患者1年以上按需或低剂量预防

治疗时的ABR和AJBR,记录足量预防治疗时随访期间的突破性出血次数。3月随访期间的ABR及AJBR计算如下:ABR=3月随访时间内的突破性出血次数/随访时间 $\times 365.25$,AJBR计算方法同ABR。

1.3.2 血友病患者靶关节个数 根据世界血友病联盟(WFH)对靶关节的定义,某一关节在连续6月内出血次数 ≥ 3 次定义为靶关节,连续12月内该关节出血 ≤ 2 次定义为靶关节解除^[12]。

1.3.3 血友病患者靶关节超声评分 由Doria及其团队培训的我院超声科专科医生根据国际血友病预防治疗研究小组(IPSG)制定的超声检查体位、扫查方法及评分方法对患者的靶关节进行超声检查及评分。该检查在患者关节未出血时进行。评分指标包括早期软组织病变(关节积液/积血、滑膜增生、含铁血黄色沉积)及晚期骨软骨病变(软骨及骨质破坏),早期软组织病变各项评分0~3分,晚期软骨破坏0~3分,骨质破坏0~2分,单一关节最高评分14分,分值越高,关节破坏越严重^[13-14]。每位患者随访前后的关节超声检查均由同一位超声科医师完成。

1.3.4 血友病患者关节HJHS评分 本研究由Hilliard及其团队培训的我院康复科医生根据血友病关节健康评分量表(HJHS中文版2.1)对血友病患者关节功能进行评估,评估在患者关节未出血时进行。该量表开始主要用于儿童血友病患者的关节评估,且由本单位参与检验制定^[15],但由于评估内容不具有年龄特异性,且已被国外学者多次用于成人血友病患者关节的评估^[16],所以被本研究所使用。该量表包括血友病患者容易受累的6个主要关节(肘、膝和踝关节),评估内容主要包括关节肿胀及肿胀持续时间、肌肉萎缩、强度、关节摩擦音、关节活动度测量、步态等。医师根据患者各项内容的严重程度对其进行评分,每项内容0-3分,整体步态0-4分;完全正常0分,最高分为124分^[15]。分值越高,表明关节功能破坏越严重。每位患者随访前后的关节功能评估均由同一位康复科医师完成。

1.3.5 体力活动强度 利用IPAQ短问卷对患者随访期间的体力活动强度进行量化评估^[17]。IPAQ短问卷将体力活动简单分为步行、中等强度和高强度,询问患者不同活动的1周频率和每天累积时间。IPAQ短卷中步行、中等强度活动及高强度活动的梅脱(MET)赋值分别为3.3、4.0和8.0。总梅脱值越高代表体力活动强度越大。计算公式如下:

每周体力活动强度(MET)=3.3 \times 步行每天累积时间(min) $\times 1$ 周频率(d)+4.0 \times 中等强度活动每天累积时间(min) $\times 1$ 周频率(d)+8.0 \times 高等强度活动每天累积时间(min) $\times 1$ 周频率(d)。

1.3.6 72 h FVIII:C谷浓度 所有患者的足量预防方案均为1周3次,期间最长给药间隔为72 h,在间隔72 h准

备再次给药前对患者进行抽血,采用一期法检测患者体内FVIII:C活性。每位患者同一标本进行2次检测,结果取平均值。

1.4 统计方法

使用SPSS20.0统计软件对数据进行wilcoxon非参数检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

13例患者中位年龄26.0(20.5~29.0)岁,中位体质

量50.0(49.1~60.0)kg,中位BMI 19.1(17.2~23.8)kg/m²,中位FVIII:C的基线活性1.0%(0.7%~1.2%),中位靶关节个数2(1.0~3.5)。9例患者既往为按需治疗,4例患者既往为低剂量预防治疗(中位治疗剂量为14.8 U/kg,范围14.4~15.0 U/kg,2次/周)。所有患者接受短期足量预防治疗时的中位治疗剂量为31.0(29.1~33.0) U/kg,3次/周。13例患者均按要求完成了3月的随访。

2.2 按需/低剂量预防治疗与足量预防治疗时的出血情况比较(表1)

表1 按需/低剂量预防治疗与短期足量预防治疗时患者出血情况的比较

Tab.1 Comparison of bleeding status of the patients with on-demand/low dose and short-term full-dose prophylaxis (n=13)

Bleeding rates	On demand/low-dose prophylaxis	Short-term full-dose prophylaxis	P
ABR(time/year)			0.001
Mean±SD	41.5±29.1	5.6±6.5	
Median (inter-quartile range)	36.0 (20.0-54.0)	4.1 (0.0-8.1)	
AJBR(time/year)			0.001
Mean±SD	36.2±30.1	3.7±5.8	
Median (inter-quartile range)	30.0 (16.0-38.0)	0.0 (0.0-4.1)	

ABR: The average bleeding rates in one year; AJBR: The average joint bleeding rates in one year.

13例患者短期足量预防治疗时的ABR、AJBR明显少于按需或低剂量预防治疗时的出血次数($P=0.001$ 和 $P=0.001$),表明短期足量预防治疗可以更进一步改善患者整体的出血情况。但本研究13例患者中,仅有4例患者(30.8%)可达到“零出血”,7例患者(53.8%)实现关节“零出血”,9例患者(69.2%)仍存在突破性出血。随访期间对所有患者进行72 h FVIII:C谷浓度检测,中位72 h FVIII:C活性1.7%(1.3%~3.4%)。上述结果表明即使接受足量预防治疗,且保证FVIII:C谷浓度大于1%,也无法完全实现所有重型血友病A成人患者“零出血”的目标。

同时我们对既往按需或低剂量预防治疗及短期足量预防时患者的出血原因进行分析,发现既往按需或低剂量预防治疗时,54.5%的出血事件是自发性出血,36.6%是由于过度运动引起,8.7%则是创伤性出血;而短期足量预防治疗时,42.9%的出血事件是由于过度运动引起,38.1%是创伤性出血,19.0%则是自发性出血。此外,根据随访期间及随访前3月的出血情况,发现所有患者的靶关节个数尚没有增减变化。

2.3 短期足量预防治疗前后患者的关节变化情况

所有患者短期足量预防治疗前后的最严重靶关节变化情况如表2,根据随访前后血友病患者最严重的单一靶关节超声及HJHS评分变化进行分组(定义见研究

方法),6人(46.2%)靶关节损害程度较前加重,7人(53.8%)无明显进展,没有患者的靶关节损害程度较前改善。这表明在短期足量预防治疗的条件下,仍有接近半数成人患者的靶关节可发生进一步损害,短期足量预防治疗尚无法逆转重型血友病A成人患者靶关节损害的进展过程。

比较分析短期足量预防治疗期间关节损害有无进展的两组患者,我们发现关节损害进展组患者的FVIII:C基线活性低于未进展者,随访前的ABR、AJBR、HJHS总分、HJHS靶关节评分、超声靶关节评分及靶关节个数均高于未进展组,随访期间的AJBR、体力活动强度亦高于未进展组,但可能由于样本量较小,均未发现有统计学差异。这提示我们患者的FVIII:C基线活性、临床出血表型、关节基线状态及体力活动强度与成人足量预防治疗效果可能有一定关系。两组患者的具体数据比较见表3。

此外我们还观察到,关节损害进展组中有2名患者在短期足量预防治疗期间的出血频率仍较高(ABR、AJBR均 ≥ 15 次),这表明即使增加了治疗剂量,其出血情况仍然没有获得很好的改善。仔细分析这2名患者,我们发现其关节状态较差、随访前的临床出血次数亦较多的状况,此状况出血的改善可能需要其生活方式的改变、康复理疗或手术干预等。

表2 短期足量预防治疗前后患者靶关节评估的变化

Tab.2 Changes in target joint assessment after short-term full-dose prophylaxis

Patient number	Change in target joint ultrasound score	Change in target joint HJHS score	Assessment of target joint
1	3	1	Progression
2	2	1	Progression
3	0	0	No significant progression
4	1	-1	Progression
5	1	1	Progression
6	0	1	No significant progression
7	0	0	No significant progression
8	2	1	Progression
9	0	-1	No significant progression
10	0	-1	No significant progression
11	3	2	Progression
12	0	0	No significant progression
13	0	0	No significant progression

表3 短期足量预防治疗后关节进展组和关节无进展组的比较

Tab.3 Comparison between groups with and without progression of joint damage after short-term full-dose prophylaxis

Index	Group with joint progression (n=6)	Group without joint progression (n=7)	P
Baseline FVIII:C (%)	0.8 (0.7-1.1)	1.2 (0.9-1.9)	0.181
Initial clinical bleeding phenotype			
Pre-ABR (time/year)	36.0 (33.0-54.0)	20.0 (20.0-60.0)	0.295
Pre-AJBR (time/year)	33.0 (24.0-45.0)	18.0 (12.0-40.0)	0.445
Initial joint state			
Number of target joint	2.0 (1.8-4.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.234
Total score of HJHS	33.5 (25.5-38.5)	20.0 (17.0-25.0)	0.073
Total HJHS score of target joint	14.0 (9.0-19.0)	8.0 (0.0-16.0)	0.234
Total ultrasound score of target joint	12.0 (9.8-20.0)	8.0 (0.0-23.0)	0.628
FVIII trough activity during follow-up (%)	1.9 (1.0-3.2)	1.7 (1.3-3.5)	0.628
Bleeding rates during follow-up			
ABR (time/year)	4.1 (0.0-17.2)	4.1 (0.0-4.1)	0.731
AJBR (time/year)	2.0 (0.0-16.2)	0.0 (0.0-4.1)	0.534
Physical activity intensity (MET)	3586.5 (527.5-16504.5)	540.0 (274.0-4452.0)	0.234

Pre-ABR: Bleeding rates of patients in one year on demand or low-dose prophylaxis; pre-AJBR: Joint bleeding rates of patients in one year on demand or low-dose prophylaxis; ABR: Bleeding rates of patients in one year on short-term full-dose prophylaxis; AJBR: Joint bleeding rates of patients in one year on short-term full-dose prophylaxis.

3 讨论

国外研究表明足量预防治疗相比于低、中剂量预防治疗及按需治疗更能减少重型血友病患者的出血次数、延缓其关节病变及改善其生活质量^[5, 7, 18-19]。然而在我国,由于资源和经济的限制,血友病患者开始预防治疗时往往已是三级预防治疗,足量预防治疗的疗效特点可能不同。本研究结果表明,相比于既往按需或低剂量预防治疗,短期足量预防治疗可从整体上明显减少中国重

型血友病A成人患者的出血次数;与本中心既往关于重型血友病成人患者按需或低中剂量预防治疗时出血特点的研究结果相比较^[20-21],亦可以得出该结论。但本研究还发现在进行短期足量预防治疗的重型血友病成人患者中,仅有1/3左右的患者实现了“零出血”,且仍有接近半数患者的关节损害继续进展。对于初级或次级成人足量预防治疗的疗效,在对比足量和中剂量预防治疗疗效的研究中发现,接受足量预防治疗的重型血友病患

者在随访期间的年出血次数为0(0.0~2.0)次/年,其中仅11%的患者出现了关节损害^[5];42名成人重型血友病患者接受了25 U/kg,1周3次的足量预防治疗,年出血次数为2.0±4.5次/年,其中52.0%的患者无出血事件发生^[7]。与国外研究相比,短期足量预防治疗对于我国成人血友病患者的疗效似乎不那么显著,这可能与我国成人患者既往治疗不足、出血次数较多及足量预防治疗开始前的关节基线状态更差有关^[1]。对比儿童预防治疗,我们此前开展了一项关于重型血友病患者短期足量预防治疗(25 U/kg,3次/周)疗效的多中心临床研究^[9],结果显示在90 d的随访期内,30例患儿的年出血次数为3.0±5.9次/年,年关节出血次数为2.2±4.7次/年,可有63%的患者实现了“零出血”,关节状态亦较前好转。与儿童研究结果相比,短期足量预防治疗对于我国重型血友病成人患者的疗效似乎亦不如儿童患者显著,同样这可能也与成人患者既往更多的出血次数和更严重的关节损害状态有关。

本文不仅研究了短期足量预防治疗在中国重型成人血友病患者的疗效特点,还对短期足量预防治疗下不同疗效组别中患者的特征进行了对比分析。我们发现,关节进展组患者的FVIII:C基线活性低于未进展者,关节损害状态较未进展组严重,临床出血次数、随访期间的出血次数及体力活动强度则可能高于未进展组。这提示:对于不同FVIII:C基线活性、关节损害状态、临床出血表型及体力活动强度的患者,足量预防治疗的疗效可能并不相同。虽然上述观察指标均无统计学差异,考虑可能与样本量较小有关,仍需进一步验证。此外值得注意的是,与关节未进展组相比,关节进展组中患者的出血情况有很大的异质性,3/6名患者在随访期间实现了关节“零出血”,1/6名患者发生了4次年化关节出血次数,然而另外2/6名患者在接受足量预防治疗下则仍发生了≥15次的年化关节出血次数。仔细分析这2名患者,我们发现其关节状态差,且既往出血次数亦较多,这可能是他们在足量预防治疗条件下出血次数仍较多的原因。这提示:中国成人重型血友病患者在接受足量预防治疗时的出血情况仍存在个体差异,其原因可能与其出血表型、关节状态及体力生活等既往条件的差异较大有关,制定治疗方案时需考虑这些因素的差异,即进行个体化治疗。另一方面,关节进展组中的3/6名患者在随访期间未发生关节出血事件,但关节损害仍进一步进展,这可能与亚临床出血的发生有关^[22],也提示我们观察关节损害是否进展需要依靠定期的超声及HJHS等精细检查,现实生活中患者可能难以察觉。

足量预防治疗的原理是维持重型血友病患者体内凝血因子活性谷水平大于1%^[23],因此我们对所有患者进行了72 h FVIII:C的谷浓度检测,结果显示所有13例

患者的FVIII:C的谷浓度均大于1%。但即便增加了FVIII:C谷浓度,仍有69.2%的患者发生了突破性出血,46.2%的患者关节破坏较前进展。有文献指出,对于具有靶关节或较高强度体力活动的患者,需要更高的FVIII:C谷浓度来防止出血^[24]。因此我们推测,对于这部分患者,足量预防治疗所达到的FVIII:C谷浓度可能与其关节状态、临床出血表型、体力活动等并不匹配^[1,25],1%的谷浓度标准不适用于所有患者。由于中国成人患者的基础条件包括出血表型、关节状态及体力生活等状况存在偏差且差异较大,单纯固定剂量方式的足量预防治疗并不能满足我国所有重型血友病A成人患者。因此对于目前中国重型血友病A成人患者,为了迅速改善其关节状况,需要短期更大剂量和更长期的个体化预防治疗,同时考虑理疗、手术等辅助治疗的干预^[26],才可能实现如同儿童预防治疗的效果或国外成人患者甚至正常人的状态。

综上,目前的短期足量预防治疗虽可以明显减少出血及部分阻止关节损害的进展,但尚无法实现中国所有重型血友病A成人患者的“零出血”目标,亦无法完全阻止和逆转其关节的进一步损害。根据患者的临床出血表型、关节状态、体力活动强度及患者本身FVIII药代动力学特点确定给药剂量及间隔即个体化治疗,以及必要的理疗和手术干预,才可能是血友病成人患者较佳的治疗方式。但本研究样本量较小,随访时间较短,其结论的明确有待进一步验证。

参考文献:

- [1] Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens [J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2038-44.
- [2] Nagae C, Yamashita A, Ashikaga T, et al. A cohort study of the usefulness of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia A [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(2): 208-15.
- [3] Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study) [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(4): 700-10.
- [4] Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 83-9.
- [5] Fischer K, Carlsson KS, Petrini PA, et al. Intermediate- dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s [J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1129-36.
- [6] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(6): 535-44.
- [7] Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding M, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-

- demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART) [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(6): 1119-27.
- [8] Sun J, Zhao Y, Yang R, et al. The demographics, treatment characteristics and quality of life of adult people with haemophilia in china - results from the HERO study[J]. *Haemophilia*, 2017, 23(1): 89-97.
- [9] Zhao YQ, Xiao J, Yang RC, et al. Efficacy of standard prophylaxis versus on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant FVIII (rFVIII-FS) in Chinese children with severe hemophilia A[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(3): 138-48.
- [10] 邱石球, 庄金木, 周璇, 等. 重型血友病A患儿短期足量预防治疗及结束后非干预状态下的疗效观察[J]. *血栓与止血学*, 2017, 2(5): 742-6.
- [11] Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors clinical relevance for patients with haemophilia [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(11): 815-32.
- [12] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1): e1-e47.
- [13] Doria AS, Keshava SN, Mohanta A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(3): W336-47.
- [14] Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, et al. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2009, 15(5): 1168-71.
- [15] Sun J, Hilliard PE, Feldman BM, et al. Chinese hemophilia joint health score 2.1 reliability study[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(3): 435-40.
- [16] Batt K, Recht M, Cooper DL, et al. Construct validity of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: results from the pain, functional impairment, and quality of life (P-FiQ) study[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2017, 11(3): 1369-80.
- [17] Bassett DJ. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35(8): 1396.
- [18] Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome[J]. *Haemophilia*, 2003, 9(5): 555-66.
- [19] Fischer K, van der Bom JG, Molho P, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome[J]. *Haemophilia*, 2002, 8(6): 745-52.
- [20] 邱石球, 庄金木, 周璇, 等. 中国重型血友病A成人患者低中剂量三级预防治疗突破性出血特点及影响因素[J]. *南方医科大学学报*, 2017(10): 1391-5.
- [21] 黄顺桦. 重型血友病A成人患者短期低中剂量三级预防治疗的比较研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [22] Kraft J, Blanchette V, Babyn P, et al. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(12): 2494-502.
- [23] Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B [J]. *J Intern Med*, 1992, 232(1): 25-32.
- [24] Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2011, 17(1): 2-10.
- [25] Björkman S, Collins P. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 180-2.
- [26] Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuno A, Nieto-Munuera J, et al. Effectiveness of an educational physiotherapy and therapeutic exercise program in adult patients with hemophilia: a randomized controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98(5): 841-8.

(编辑:孙昌朋)