

血友病治疗中国指南(2020年版)

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

基金项目:“十三五”国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0901503)、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(2017-I2M-3-018、2016-I2M-1-002)

通信作者:杨仁池,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020. Email: rcyang65@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.001

Chinese guidelines on the treatment of hemophilia (version 2020)

Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association/Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China

Corresponding author: Yang Renchi, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: rcyang65@163.com

血友病是一种X染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病,可分为血友病A和血友病B两种。前者为凝血因子Ⅷ(FⅧ)缺乏,后者为凝血因子Ⅸ(FⅨ)缺乏,分别由相应的凝血因子基因突变所致^[1]。为了规范国内同行的诊疗行为以及为有关部门提供政策制定依据,我们先后制订了相关血友病中国专家共识/指南^[1-5]。近两年来,各种长效凝血因子产品和非因子类产品相继问世,部分产品已经在我国上市。因此,有必要对于过去的共识/指南进行更新。本指南仅讨论血友病的治疗,着重讨论非手术治疗,关于血友病的诊断、骨科手术等请参见文献[1]和文献[5]。另外,各种长效凝血因子产品由于国内尚未上市,本指南也暂时不涉及。

一、治疗原则

血友病患者应该在血友病中心接受综合关怀团队的诊疗与随访。急性出血时应及早到附近的专业医疗机构接受治疗或者在家庭进行自我注射。早期治疗可以减少疼痛、功能障碍以及远期残疾,并显著减少因并发症导致的住院。家庭治疗必须由血友病中心的专业人员密切监管,且只有在患者及其家属得到充分的教育和培训后才能开始进行^[1]。

血友病患者应避免肌肉注射和外伤。原则上禁服阿司匹林或其他非甾体类解热镇痛药以及所有可能影响血小板功能的药物。若有出血应及时给予足量的替代治疗,进行手术或者其他创伤性操作时,应进行充分的替代治疗^[1]。

二、替代治疗的药物选择和给药方法

血友病A的替代治疗首选基因重组FⅧ制剂或病毒灭活的血源性FⅧ制剂,无上述条件时可选用冷沉淀或新鲜冰冻血浆等。每输注1 IU/kg体重的FⅧ可使体内FⅧ活性(FⅧ:C)提高2%。FⅧ在体内的半衰期8~12 h,要使体内FⅧ保持在一定水平需每8~12 h输注1次。

血友病B的替代治疗首选基因重组FⅨ制剂或病毒灭活的血源性凝血酶原复合物(PCC),无上述条件时可选用新鲜冰冻血浆等。每输注1 IU/kg体重的FⅨ可使体内FⅨ活性(FⅨ:C)提高1%,FⅨ在体内的半衰期为18~24 h,要使体内FⅨ保持在一定水平需每天输注1次^[1]。

三、替代治疗的实施

(一)按需治疗和围手术期替代治疗

按需治疗是指有明显出血时给予的替代治疗,目的在于及时止血。及时充分的按需治疗不仅可

以及时止血止痛,更可阻止危及生命的严重出血的发展。但按需治疗只是出血后治疗,无法阻止重型血友病患者反复出血导致关节残疾的发生。围手术期替代治疗是指手术前、手术中和手术后进行的替代治疗,目的在于保证血友病患者手术的顺利实施和手术后的顺利康复。具体替代治疗方案见表 1 和表 2^[1]。

(二)预防治疗

预防治疗是指为了防止出血而定期给予的规律性替代治疗,是以维持正常关节和肌肉功能为目标的治疗,通常分为以下三种:(1)初级预防治疗:规律性持续替代治疗,开始于第 2 次关节出血前及年龄小于 3 岁且无明确证据(查体或影像学检查)证实存在关节病变;(2)次级预防治疗:规律性持续替代治疗,开始于关节有 2 次或多次出血后,但查体和(或)影像学检查没有发现关节病变;(3)三级预防治疗:查体和影像学检查证实存在关节病变后才开始规律性持续替代治疗^[1]。我们建议在发生第一次

关节出血或者严重肌肉出血或颅内出血或其他危及生命的出血即应开始预防治疗^[1,6]。随着医疗保险和药品供应条件的改善,我国已具备血友病预防治疗的基本条件,应积极推行预防治疗,以便降低我国血友病患者的致残率,提高生活质量。

关于预防治疗,国际上没有统一的标准方案。最低剂量为英国 1976 年在血友病 A 中使用 12 IU/kg,每周 1 次^[7]。目前欧美常用以下三种预防治疗方案:(1)瑞典 Malmö 方案(大剂量方案)^[1]:每剂 25~40 IU/kg,血友病 A 患者每周 3 次,血友病 B 患者每周 2 次。(2)荷兰 Utrecht 方案(中剂量方案)^[1]:每剂 15~30 IU/kg,血友病 A 患者每周 3 次,血友病 B 患者每周 2 次。(3)加拿大阶梯方案(仅限血友病 A)^[8]:每剂 50 IU/kg 每周 1 次→每剂 30 IU/kg 每周 2 次→每剂 25 IU/kg 隔日 1 次。有比较研究^[9]显示:虽然荷兰的中剂量方案临床结局(包括 5 年出血次数和关节评分)稍差于瑞典的大剂量组,但社会参与度和生活质量两组结果相似,而且中剂量方案

表 1 获取凝血因子不受限时的替代治疗方案^[1]

出血类型	血友病 A		血友病 B	
	预期水平 (IU/dl)	疗程(d)	预期水平 (IU/dl)	疗程(d)
关节	40~60	1~2(若反应不充分可以延长)	40~60	1~2(若反应不充分可以延长)
表层肌/无神经血管损害(除外髂腰肌)	40~60	2~3(若反应不充分可以延长)	40~60	2~3(若反应不充分可以延长)
髂腰肌和深层肌,有神经血管损伤或大量失血				
起始	80~100	1~2	60~80	1~2
维持	30~60	3~5(作为物理治疗期间的预防,可以延长)	30~60	3~5(作为物理治疗期间的预防,可以延长)
中枢神经系统/头部				
起始	80~100	1~7	60~80	1~7
维持	50	8~21	30	8~21
咽喉和颈部				
起始	80~100	1~7	60~80	1~7
维持	50	8~14	30	8~14
胃肠				
起始	80~100	7~14	60~80	7~14
维持	50		30	
肾脏	50	3~5	40	3~5
深部裂伤	50	5~7	40	5~7
手术(大)				
术前	80~100		60~80	
术后	60~80	1~3	40~60	1~3
	40~60	4~6	30~50	4~6
	30~50	7~14	20~40	7~14
手术(小)				
术前	50~80		50~80	
术后	30~80	1~5(取决于手术类型)	30~80	1~5(取决于手术类型)

表2 获取凝血因子受限时的替代治疗方案^[1]

出血类型	血友病A		血友病B	
	预期水平 (IU/dl)	疗程(d)	预期水平 (IU/dl)	疗程(d)
关节	10~20	1~2(若反应不充分可以延长)	10~20	1~2(若反应不充分可以延长)
表层肌,无神经血管损伤(除外髂腰肌)	10~20	2~3(若反应不充分可以延长)	10~20	2~3(若反应不充分可以延长)
髂腰肌和深层肌,有神经血管损伤或大量失血				
初始	20~40		15~30	
维持	10~20	3~5(作为物理治疗期间的预防,可以延长)	10~20	3~5(作为物理治疗期间的预防,可以延长)
中枢神经系统/头部				
初始	50~80	1~3	50~80	1~3
维持	30~50	4~7	30~50	4~7
	20~40	8~14	20~40	8~14
咽喉和颈部				
初始	30~50	1~3	30~50	1~3
维持	10~20	4~7	10~20	4~7
胃肠				
初始	30~50	1~3	30~50	1~3
维持	10~20	4~7	10~20	4~7
肾脏	20~40	3~5	15~30	3~5
深部裂伤	20~40	5~7	15~30	5~7
手术(大)				
术前	60~80		50~70	
术后	30~40	1~3	30~40	1~3
	20~30	4~6	20~30	4~6
	10~20	7~14	10~20	7~14
手术(小)				
术前	40~80		40~80	
术后	20~50	1~5(取决于手术类型)	20~50	1~5(取决于手术类型)

明显减少治疗费用,且并未增加骨关节病变发生,因此从长远来看,其效价比优于大剂量方案。

基于我国实际情况,目前仍普遍采用的是以下低剂量方案:血友病A:FVIII制剂10 IU/kg体重每周2~3次;血友病B:FIX制剂20 IU/kg体重每周1次^[1,10]。临床实践表明,与按需治疗相比,此低剂量方案虽然可以明显减少血友病患者出血,但并不能减少关节病变的发生。随着我国经济和医疗条件的改善,建议在经济条件允许的血友病患者中开始实施中剂量预防治疗方案,或根据年龄、静脉通路、出血表型、药代动力学特点以及凝血因子制剂供应情况,制定最佳的个体化方案。例如,针对较年幼(1~3岁)儿童先开始进行每周1次的预防治疗,再根据出血和静脉通路情况逐步增加频次和(或)剂量。成年患者是否坚持预防治疗尚无共识,但国内外的经验都已证明短期三级预防治疗即可减少出血次数并改善生活质量^[11-12]。此外,对于近

期出血加重,尤其是靶关节出血频率增加的患者,建议进行4~8周的短期预防治疗以阻断出血-关节损伤这种恶性循环。这种治疗可以结合强化物理治疗或放射性滑膜切除术^[1]。

非因子类产品的上市彻底改变了血友病A替代治疗模式。艾美赛珠单抗是一种双特异性单克隆抗体,通过模拟FVIIIa的辅因子功能,可同时桥接FIXa和FX,使FX在没有FVIII的情况下得以继续激活,重新恢复天然的凝血通路^[13-14]。该药在美国和欧盟获批用于合并或不合并FVIII抑制物的血友病A患者的常规预防治疗,国内已获批用于血友病A合并FVIII抑制物患者的常规预防治疗。推荐的给药方案为前4周给予负荷剂量3 mg/kg每周1次皮下注射,以快速达到目标血药浓度,第5周起给予维持剂量1.5 mg/kg每周1次^[13-14]。

四、并发症的处理

(一)抑制物的处理

抑制物的处理包括控制出血和清除抑制物。

1. 控制出血:出血包括急性出血、诱导免疫耐受治疗(ITI)中或失败后的出血以及艾美赛珠单抗治疗中的突破性出血。

(1)大剂量FVIII/FIX:仅限于低滴度抑制物(≤ 5 BU/ml)和非高反应型抑制物(再次输注FVIII/FIX后抑制物滴度 > 5 BU/ml)的患者。按1 BU/ml可中和20 U/kg外源性FVIII/FIX计算中和体内抗体所需的FVIII/FIX剂量,再加上达到预期因子水平需额外增加的FVIII/FIX剂量^[4,15-16]。如果输注后因免疫记忆致抗体滴度升高,达到高反应型抑制物标准,应改用旁路制剂止血。

(2)旁路制剂:适用于高滴度抑制物(> 5 BU/ml)的患者或ITI失败或ITI治疗中出血的患者。可供选择的“旁路途径”药物包括基因重组活化凝血因子VII(rFVIIa)及PCC。rFVIIa的使用方法是静脉注射90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每2~4 h 1次或270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 单次给药^[4,15-18]。国外采用活化凝血酶原复合物(aPCC)50~70 IU/kg 每12~24 h 1次,止血效果与rFVIIa大致相同。目前,国内尚无aPCC供应,建议用PCC替代,例如国产血源性四因子PCC 50~100 IU $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。rFVIIa和aPCC都没有获批用于预防治疗。西班牙的指南建议rFVIIa 90~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每周3次或aPCC (85 \pm 15) IU/kg 每周3次^[17]。

(3)艾美赛珠单抗:相比旁路制剂按需或预防治疗,艾美赛珠单抗预防治疗在控制出血、恢复靶关节、提高血友病患者生活质量上都有显著改善。用药方案与前述一致。安全性方面,需要在艾美赛珠单抗用药前24 h停止使用旁路制剂。在预防治疗期间如发生突破性出血,应首选使用rFVIIa进行治疗,初始剂量应 ≤ 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$,重复给药时,治疗间隔应大于2 h。同时应尽量避免使用aPCC,因研究证实大剂量的aPCC在艾美赛珠单抗存在的情况下会导致过量的凝血酶产生,从而导致发生血栓或血栓性微血管病事件的风险增加^[14,16,19]。考虑到aPCC与PCC之间潜在类似的作用机制,也需要避免在艾美赛珠单抗预防期间使用PCC类药物。对于低滴度抑制物患者,也可采用FVIII治疗突破性出血。

2. 清除抑制物:ITI是指抑制物阳性患者长期规律性频繁接受凝血因子制剂治疗,从而达到外周免疫耐受^[1]。ITI是目前清除血友病伴抑制物的主要治疗方案^[20]。血友病A抑制物阳性患者的ITI成功率约为70%,血友病B抑制物阳性患者的ITI成功率仅为30%且有过敏反应及不可逆性肾损伤风险,

因此血友病B抑制物患者在实施ITI时应慎重^[1]。由于进行ITI意味着患者必须频繁接受静脉穿刺和大量使用凝血因子,无论是治疗费用还是依从性都会影响ITI的成功率。

(1)ITI治疗方案:目前血友病A合并抑制物常用的ITI方案主要有以下三种:Bonn方案(大剂量方案)、Van Creveld方案(低剂量方案)和Malmö方案(主要用于难治的患者)^[1,4]。以上三种方案都是在重组FVIII(rFVIII)制剂上市前基于血浆源性FVIII制剂的ITI结果提出的。国际ITI研究组大剂量(200 IU $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和低剂量(50 IU/kg每周3次)方案的随机对照研究表明:在90%(102/115)使用rFVIII制剂的患者中,25.8%的患者未获得免疫耐受。虽然在ITI成功前低剂量组出血更频繁而提前终止了该试验,但两组的ITI成功率没有显著差别,当然低剂量组获得成功所需时间更长^[21]。

一旦开始ITI,不宜随便中止,以免影响后续ITI的疗效。开始ITI后,应该每周检测1次抑制物滴度,如果抑制物滴度升高或半年内抑制物滴度下降幅度小于20%,应该逐步增加ITI剂量直至200 IU $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;如果剂量已经达到200 IU $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,建议改为二线方案^[4,18,20]。

关于ITI的二线方案,目前国际上无共识。可以考虑使用不同凝血因子产品或者使用人源CD20单抗以选择性清除B细胞以达到免疫抑制作用,但是人源CD20单抗的近期疗效和远期并发症发生情况还需要更多的临床研究加以阐明^[4,18,20]。

需要指出的是,由于血友病B伴抑制物发生率,目前尚无统一治疗方案,多采用类似血友病A合并抑制物的治疗方案,且无特定因子产品的推荐。治疗效果不佳者可选择联合应用免疫抑制剂(如利妥昔单抗)。我们对一例血友病B合并抑制物的儿童患者使用PCC 50 IU/kg 每3天1次,半年未获成功,将剂量增加至60 IU/kg 每3天1次,3个月仍然未能成功,加用利妥昔单抗100 mg 每周1次共4次,2个月后获得成功^[22]。

(2)ITI的疗效标准^[4,18,20]:目前国际上比较公认的ITI疗效标准如下:1)完全耐受:抑制物持续阴性(< 0.6 BU/ml)且FVIII回收率 $> 66\%$ 、FVIII半衰期 > 6 h;2)部分耐受:抑制物滴度 < 5 BU/ml,虽然FVIII回收率小于66%和(或)半衰期小于6 h,但是使用FVIII治疗可以阻止出血;3)无效:不能达到完全或部分耐受。一般来说,在3~6个月内抑制物滴度下降不足20%或经过3~5年的ITI后抑制物滴度

仍 > 5 BU/ml 提示 ITI 无效。

(3) ITI 疗效的预测^[4,18,20]: 目前认为有如下指标的患者 ITI 疗效可能较好: ①开始 ITI 之前抑制物滴度 < 10 BU/ml; ②抑制物滴度历史峰值 < 200 BU/ml; ③ITI 期间抑制物滴度峰值 < 100 BU/ml; ④从诊断到开始 ITI 的时间 < 5 年; ⑤ITI 开始后没有间断。而有如下指标的患者 ITI 疗效可能较差: ①开始 ITI 之前抑制物滴度 ≥ 10 BU/ml; ②抑制物滴度历史峰值 ≥ 200 BU/ml; ③ITI 期间抑制物滴度峰值 > 100 BU/ml; ④从诊断到开始 ITI 的时间 > 5 年; ⑤ITI 开始后间断 > 2 周。

(4) ITI 的开始时间与制剂选择: 国际上关于 ITI 的开始时间与制剂选择并没有共识, 既往建议等待患者的抑制物滴度降至 10 BU/ml 以下后再开始 ITI。近年来则建议如果条件允许, 一旦确诊, 无论抑制物滴度高低都要立即开始 ITI^[4,20]。至于制剂的选择, 德国学者认为含有血管性血友病因子 (VWF) 血浆源性 FVIII 制剂的 ITI 成功率高于 rFVIII 制剂, 但文献荟萃分析结果显示两种 FVIII 制剂的 ITI 成功率并无差别^[15]。

(5) 非因子替代治疗时代如何进行 ITI: 既往纠结于大剂量方案需要消耗大量凝血因子产品, 低剂量获得 ITI 成功所需时间过长。随着艾美赛珠单抗的上市, 国外学者建议低剂量 ITI 与艾美赛珠单抗联合应用, 这样既可大大减少凝血因子用量, 又避免了频繁发生出血的情况^[16]。对于低龄儿童血友病患者, 艾美赛珠单抗皮下注射可减少静脉穿刺的负担。可以预期血友病 A 合并抑制物患者的 ITI 治疗策略将发生根本性变化。随着其他非因子替代治疗产品的问世, 血友病 B 合并抑制物患者的 ITI 治疗策略亦将发生根本性变化。

(二) 血友病性关节病的处理

血友病性关节病是指由于反复关节出血导致关节功能受损或关节畸形。对于病变严重且康复治疗无法缓解者, 在患者及其家庭经济条件和认知能力较好的情况下可以考虑关节置换等矫形手术。如果要进行手术, 必须要有经验的血液科专科医生、骨科专科医生、出凝血实验室技术人员以及康复科医师等组成综合关怀团队, 以保障患者围手术期的各项指标评估、手术方案的确定与顺利实施以及术后的康复等^[5]。慢性关节滑膜炎伴反复关节出血的患者可采用放射性核素或化学制剂“切除”滑膜, 但必须在有条件的医院由有经验的医生进行操作。

(三) 血友病性假肿瘤的处理^[5,23]

血友病性假肿瘤是血友病一种少见但致命的并发症, 其本质是发生在肌肉或骨骼的一种囊性包裹的血肿, 通常是发生出血后凝血因子替代治疗不充分而长期慢性出血的结果。目前认为血友病假肿瘤包含两种不同的病理类型: 第一种发生在周围长骨, 尤其是生长发育中的儿童长骨, 主要是在骨内形成并扩展, 可以突破骨皮质扩展; 第二种是发生于骨盆周围区域, 通常是由软组织血肿逐渐发展而来, 可以变得巨大, 侵蚀破坏临近的骨骼及脏器。通过必要的影像学检查, 容易了解假肿瘤的范围及与周围组织的解剖关系, 从而制定治疗方案。

血友病性假肿瘤的治疗目标应该是彻底清除假肿瘤、尽可能重建正常解剖结构。清除假肿瘤最理想的方法是完整切除, 通常从囊壁的周围开始, 但是某些重要器官 (如输尿管) 往往包含在假肿瘤之内, 很容易造成损伤。为了减少重要脏器的损伤, 可以将临近重要器官的囊壁保留。在进行任何侵入性检查或手术时, 应该由血液科医师进行评估, 需要检测凝血因子抑制物及回收率。围手术期及术后需要综合关怀团队合作, 以防止并发症的发生和假肿瘤复发。

(四) 血液传播性感染^[1]

目前常见的血液传播性病毒为人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒等。这些病毒感染后, 除了可能导致免疫缺陷和肝硬化外, 还可导致肿瘤的发生率增加。建议定期进行病毒血清学筛查, 一旦罹患有关感染, 建议患者在血友病综合关怀团队的指导下进行相应抗病毒治疗。

五、其他药物治疗^[1]

(一) 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素 (DDAVP)

此药主要用于轻型血友病 A 的治疗, 少数中间型血友病 A 患者可能也有效。每次剂量一般为 0.3 μg/kg 体重 (用 50 ml 生理盐水稀释后静脉滴注, 至少 30 min 滴完), 每 12 h 1 次, 1~3 d 为 1 个疗程。该药多次使用后疗效差, 如效果不佳时应及时补充 FVIII 制剂。用药期间应监测 FVIII:C。不良反应包括暂时性面色潮红、水钠潴留等。由于水钠潴留等不良反应, 此药慎用于幼儿, 2 岁以下儿童禁用。

(二) 抗纤溶药物

常用药物有氨甲环酸、6-氨基己酸、止血芳酸等 (泌尿系统出血时禁用, 避免与 PCC 同时使用)。

六、物理治疗和康复^[1]

物理治疗与康复可以预防、减轻、减少肌肉关

节的功能障碍,提升日常活动能力和生活质量,是综合治疗的重要组成部分。在进行康复治疗之前,康复医师/康复治疗师应对患者进行包括肢体功能、个体活动性和社会参与能力的全面细致的评估,依据评估结果,通过应用物理因子、物理治疗、作业治疗及矫形支具,促进肌肉血肿和关节积血吸收、减轻和消除滑膜炎、维持正常肌纤维长度、维持和增强肌肉力量、维持和改善关节活动范围及提高本体感觉和平衡功能。鼓励患者在非出血期进行适当的、安全的有氧运动(游泳、功率车、慢跑、快走等),配合适宜负荷的抗阻力量训练和自我牵伸,以预防和减少出血的反复发生。功能评估、物理治疗和康复训练均应由经过培训的康复医生/治疗师负责实施。

七、血友病关节功能评估

定期给血友病患者进行关节功能评估可以为制定或调整预防治疗方案以及处理关节病变提供依据。血友病性关节病的影像学评估是监测血友病预防治疗、关节病进展和防止严重关节并发症的主要手段。检查方法包括 X 线、磁共振检查(MRI)和超声。其中,超声检查经济、简便和实时,能够探测血友病性关节病的关节积液、滑膜增生和关节浅表部位软骨破坏,Doppler 超声能够显示急性期滑膜血流信号增加,适合筛查和疾病进展监测^[24]。缺点是检查结果对操作者个人技术具有依赖性,未经过标准化培训的操作者间一致性差,不能全面观察骨和软骨的病变。建议普及血友病性关节病的超声检查,制定超声检查操作规范。MRI 是目前公认的诊断血友病性关节病的最敏感方法,具有多参数、多序列、多方位成像和软组织分辨率高的特点,不仅能显示关节积液不同时期的出血改变、滑膜增生和含铁血黄素沉积,而且能早期显示软骨异常^[1]。缺点是费用高、设备不普及、检查时间长、婴幼儿检查需要镇静剂等,含铁血黄素大量沉积等疾病本身因素还可导致磁敏感伪影产生。

近年来开发的各种评估量表为关节功能评估和生活质量提供了可以量化的工具,建议采用经过验证的量表如 HJHS 中文版、CHO-KLAT 中文版等进行评估^[25-26]。

(执笔:杨仁池)

参与指南讨论的专家(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),苏州大学附属第一医院(余自

强),中国科技大学附属第一医院(吴竞生),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病医院(杨仁池、张磊、李军),山西医科大学第二医院(杨林花),华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫、郭涛)

参考文献

- [1] 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, 2017, 38(5): 364-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.002.
- [2] 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(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(5): 461-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.020.
- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血友病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 212-213. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.03.020.
- [4] 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. 凝血因子 VIII/IX 抑制物诊断与治疗中国指南(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 793-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.001.
- [5] 中华医学会骨科学分会,中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 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.
- [6] Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, et al. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(5): 1105-1109. DOI: 10.1111/jth.13298.
- [7] Fischer K. Low-dose prophylaxis for severe haemophilia: a little goes a long way [J]. Haemophilia, 2016, 22(3): 331-333. DOI: 10.1111/hae.12853.
- [8] Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort [J]. Lancet Haematol, 2018, 5(6): e252-e260. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30048-6.
- [9] Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s [J]. Blood, 2013, 122(7): 1129-1136. DOI: 10.1182/blood-2012-12-470898.
- [10] Li C, Zhang X, Zhao Y, et al. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study [J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(7): 1223-1230. DOI: 10.1080/03007995.2017.1310720.
- [11] Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, et al. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review [J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8(2): 237-246. DOI: 10.1586/17474086.2015.1002465.
- [12] Hua B, Lian X, Li K, et al. Low-dose tertiary prophylactic

- therapy reduces total number of bleeds and improves the ability to perform activities of daily living in adults with severe haemophilia A: a single-centre experience from Beijing [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27 (2): 136-140. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000389.
- [13] Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (9): 811-822. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550.
- [14] Oldenburg J, Mahlangu JN1, Kim B, et al. Efficacy of prophylaxis in hemophilia A with inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068.
- [15] Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(4): 501-510. DOI: 10.1111/bjh.15053.
- [16] Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors [J]. *Br J Haematol*, 2019, 186 (3): 400-408. DOI: 10.1111/bjh.15942.
- [17] López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT, et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5): 872-895. DOI: 10.1160/TH15-07-0568.
- [18] Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(2): 111-122. DOI: 10.1111/ejh.13193.
- [19] Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Efficacy of prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2018, 24 (3): 344-347. DOI: 10.1111/hae.13495.
- [20] Brackmann HH, White GC 2nd, Berntorp E, et al. Immune tolerance induction: What have we learned over time? [J]. *Haemophilia*, 2018, 24 Suppl 3: 3-14. DOI: 10.1111/hae.13445.
- [21] Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison [J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1335-1344. DOI: 10.1182/blood-2011-08-369132.
- [22] 薛峰, 刘葳, 陈云飞, 等. 凝血酶原复合物联合小剂量利妥昔单抗治疗血友病B伴抑制物 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (9): 749-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.004.
- [23] Xue F, Sun C, Sui T, et al. Hemophilic pseudotumor in Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 14 cases [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17 (3): 279-282. DOI: 10.1177/1076029610366433.
- [24] 李军, 刘葳, 郭新娟, 等. HEAD-US-C 超声评估量表对中间型/重型血友病A患者按需和预防替代治疗关节损伤评价 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10): 817-821. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.006.
- [25] Sun J, Hilliard PE, Feldman BM, et al. Chinese Hemophilia Joint Health Score 2.1 reliability study [J]. *Haemophilia*, 2014, 20(3): 435-440. DOI: 10.1111/hae.12330.
- [26] Wu R, Zhang J, Sun J, et al. Validation of the Chinese version of the Canadian Haemophilia Outcomes- Kids' Life Assessment Tool (the CHO-KLAT) [J]. *Haemophilia*, 2014, 20 (6): 794-799. DOI: 10.1111/hae.12489.

(收稿日期:2020-03-13)

(本文编辑:徐茂强)