

血友病诊断与治疗中国专家共识(2017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

Consensus of Chinese expert on the diagnosis and treatment of hemophilia (version 2017)

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

Corresponding author: Yang Renchi, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: rcyang65@163.com

一、定义

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,均由相应的凝血因子基因突变引起^[1]。

二、流行病学

血友病的发病率没有种族或地区差异。在男性人群中,血友病A的发病率约为1/5 000,血友病B的发病率约为1/25 000。所有血友病患者中,血友病A占80%~85%,血友病B占15%~20%。女性血友病患者极其罕见。由于经济等各方面的原因,血友病的患病率在不同国家甚至同一国家的不同时期都存在很大的差异。我国1986至1989年期间在全国24个省的37个地区进行的调查结果显示,我国血友病的患病率为2.73/100 000人口^[1]。

三、临床表现与分型

血友病A和血友病B的临床表现相同,主要表现为关节、肌肉和深部组织出血,也可有胃肠道、泌

尿道、中枢神经系统出血以及拔牙后出血不止等。若反复出血,不及时治疗可导致关节畸形和(或)假肿瘤形成,严重者可危及生命。外伤或手术后延迟性出血是本病的特点。根据患者凝血因子活性水平可将血友病分为轻型、中间型和重型^[2](表1)。轻型患者一般很少出血,只有在损伤或手术后才发生;重型患者自幼可有自发性出血(可发生于身体的任何部位);中间型患者出血的严重程度介于轻型和重型之间。

四、实验室检查

1. 血小板计数正常、凝血酶原时间(PT)正常、凝血酶时间(TT)正常、出血时间正常;血块回缩试验正常,纤维蛋白原定量正常。

2. 重型血友病患者激活的部分凝血活酶时间(APTT)延长,轻型血友病患者APTT仅轻度延长或正常。

3. 确诊试验:确诊血友病有赖于FVIII活性(FVIII:C)、FIX活性(FIX:C)以及血管性血友病因子抗原(VWF:Ag)的测定。血友病A患者FVIII:C减低或缺乏,VWF:Ag正常,FVIII:C/VWF:Ag明显降低。血友病B患者FIX:C减低或缺乏。

4. 抑制物检测:若患者治疗效果不如既往,应检测凝血因子抑制物。对于儿童患者,建议在首次接受凝血因子产品后的前20个暴露日每5个暴露日检测1次,在21~50个暴露日内每10个暴露日检测1次,此后每年至少检测2次,直至150个暴露日^[3]。此外,患者接受手术前必须检测抑制物。

(1)抑制物筛选:采用APTT纠正试验,即正常

表1 血友病A和血友病B的临床分型

临床分型	因子活性水平(IU/dl)	出血症状
轻型	> 5~40	大的手术或外伤可致严重出血,罕见自发性出血
中间型	1~5	小手术/外伤后可有严重出血,偶有自发性出血
重型	< 1	肌肉或关节自发性出血

血浆和患者血浆按 1:1 混合后,于即刻和 37 ℃ 孵育 2 h 后分别再测定 APTT,并与正常人和患者本身的 APTT 进行比较,若不能纠正应考虑可能存在抑制物^[1]。

(2)抑制物滴度(以 FⅧ为例):确诊抑制物必须测定抑制物滴度。将不同稀释度患者血浆与正常血浆等量混合,孵育 2 h,测定残余 FⅧ:C。能使正常血浆 FⅧ:C 减少 50%时,则定义为 FⅧ抑制物的含量为 1 个 Bethesda 单位(BU),此时患者血浆稀释度的倒数即为抑制物滴度,以“BU/ml 血浆”表示。如果在 1~4 周内连续 2 次用 Bethesda 法或者 Nijmegen 法检测发现患者抑制物滴度 ≥ 0.6 BU/ml,则判定为阳性^[2]。若抑制物滴度 > 5 BU/ml,则为高滴度抑制物;若抑制物滴度 ≤ 5 BU/ml,则为低滴度抑制物^[1-2]。

5. 基因检测:建议对患者进行基因检测,以便确定致病基因,为同一家族中的携带者检测和产前诊断提供依据。此外,可以通过基因突变判定患者产生抑制物的风险。

五、鉴别诊断要点

本病主要需要与以下疾病鉴别^[1]:①血管性血友病(VWD):VWD 患者常见的临床症状为皮肤和黏膜出血,如鼻出血、成年女性患者月经过多等。不同类型 VWD 患者出血的严重程度差异很大。由于 VWD 患者的出血病史和临床症状无特异性,因此确诊 VWD 必须依赖于实验室检查,主要通过 VWF:Ag、瑞斯托霉素辅因子活性、FⅧ:C 和 VWF 多聚体分析等检查来确诊。②获得性血友病:抗 FⅧ抗体属自身免疫抗体,多成年发病,很少关节畸形,既往无出血史,无阳性家族史,男女均可发病,多继发于恶性肿瘤、自身免疫性疾病、围产期女性等,但半数患者无明显诱因。如果抑制物筛选试验阳性,应进一步检测抑制物滴度。③遗传性凝血因子 XI(FXI)缺乏症:本病系常染色体隐性遗传性疾病,男女均可发病,自发性出血少见。实验室检查可见 APTT 延长、FXI:C 降低。④其他凝血因子缺乏症:血友病 B 患者应注意与维生素 K 依赖凝血因子缺乏症(遗传性或获得性)鉴别。除出血表现不一致外,相应凝血因子检测可以明确诊断。

六、治疗原则和方案

血友病患者应该在血友病诊疗中心接受综合关怀团队的诊疗与随访。如果发生急性出血,为避免延误治疗,可以在综合关怀团队的指导下在附近的医疗机构接受治疗或者在家庭进行自我注射。

家庭治疗可让患者立即注射凝血因子,实现最理想的早期治疗,其结果是减少疼痛、功能障碍以及远期残疾,并显著减少因并发症导致的住院。家庭治疗必须由综合关怀团队密切监管,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。

血友病患者应避免肌肉注射和外伤。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聚集的药物。若有出血应及时给予足量的替代治疗。患者应尽量避免各种手术,如必须手术时应进行充分的替代治疗^[1,3]。

1. 替代治疗的药物选择^[1,3]

血友病 A 的替代治疗首选基因重组 FⅧ制剂或者病毒灭活的血源性 FⅧ制剂,仅在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 的 FⅧ可使体内 FⅧ:C 提高 2 IU/dl, FⅧ在体内的半衰期为 8~12 h,要使体内 FⅧ保持在一定水平需每 8~12 h 输注 1 次(具体替代治疗方案见表 2、3)。血友病 B 的替代治疗首选基因重组 FIX 制剂或者病毒灭活的血源性凝血酶原复合物,在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:C 提高 1 IU/dl, FIX 在体内的半衰期约 24 h,要使体内 FIX 保持在一定水平需每天输注 1 次(具体替代治疗方案见表 2、3)。

2. 如何实施替代治疗

根据替代治疗的频次可以分为按需治疗和预防治疗(规律性替代治疗)^[2]。预防治疗是血友病规范治疗的重要组成部分,是以维持正常关节和肌肉功能为目标的治疗。预防治疗可以分为三种: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 岁且无明确的关节病变证据(查体/影像学检查);②次级预防治疗:规律性持续替代治疗,开始于发生 2 次或多次关节出血后,但查体/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^[2]。

至于何时开始预防治疗,建议在发生第一次关节出血或者严重的肌肉出血后立即开始。如果发生颅内出血,也应该立即开始预防治疗^[2,4]。

过去由于医疗保险和药品供应等原因,我国血友病患者没有条件实施预防治疗,导致 70%左右的患者在成年后都有关节残疾^[5]。近年来随着医疗保险和药品供应等条件的改善,我国已经具备在血友病患者中开展预防治疗的各种条件。建议积极开展预防治疗,以便降低我国血友病患者的致残率,

提高生活质量。

关于预防治疗方案,国际上没有统一的标准。最低剂量为英国学者1976年报道的在血友病A中使用12 IU/kg,每周1次^[6]。目前国际上应用的两种预防治疗方案有长期统计数据支持:①Malmö方案(大剂量方案):每剂25~40 IU/kg,血友病A患者每周给药3次,血友病B每周2次。②Utrecht方案(中剂量方案):每剂15~30 IU/kg,血友病A患者每周给药3次,血友病B每周2次。Fischer等^[7]对这两种方案的治疗费用、药品消耗与效果等进行了比较,结果显示:中剂量预防治疗组每年消耗的凝血因子产品更少(2 100 IU/kg对4 000 IU/kg, $P<0.01$);临床结局方面,中剂量组稍差于大剂量组,包括5年出血次数和关节评分;社会参与度和生活质量方面,两组结果相似;大剂量组每年的治疗费用比中等剂量组高66%($P<0.01$)。考虑到我国的实际情况,前几年试行了以下低剂量方案^[1,8]:血友病A:FⅧ制剂10 IU/kg体重,每周2次;血友病B:FⅨ制剂20 IU/kg体重,每周1次。临床实践表明,与按需治疗相比,低剂量方案虽然可以明显减少血友病患者出血但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,建议尽量根据患者出血的频次和关节评估结果逐步提高预防治疗的剂量与频次。

最佳预防治疗方案还有待确定,我们应根据年龄、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来尽可能制定个体化方案。针对较年幼儿童的一种策略是先开始进行每周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/剂量。成年患者是否坚持预防治疗尚无共识,无论是国外还是国内的经验都已经证明即使是短期的三级预防治疗仍然可以减少出血次数并改善患者生活质量^[9-10]。对于反复出血(尤其是靶关节出血)的患者,建议进行4~8周的短期预防治疗来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。

3. 并发症的处理

(1)抑制物的处理:抑制物的累计发生率在重型血友病A患者为20%~30%,轻型和中间型血友病A患者为5%~10%,血友病B患者低于5%^[3]。抑制物发生的危险因素包括遗传和非遗传两大类。遗传因素主要有基因突变、种族和家族史等;非遗传因素包括外伤史、暴露日、输注剂量、药物品种及治疗策略等。遗传性因素是抑制物产生的前提和基础,非遗传因素是抑制物产生的触发因素,二者共

同参与了抑制物的发生、发展,也决定了抑制物的严重程度和持续时间^[11-13]。

急性出血的治疗:对于血友病A患者,低滴度者可以加大剂量使用FⅧ制剂以中和抗体,高滴度者使用基因重组的活化FⅧ制剂或凝血酶原复合物;对于血友病B患者,低滴度者可以加大剂量使用FIX制剂,高滴度者使用基因重组的活化FⅧ制剂控制出血。

免疫耐受诱导治疗(ITI):ITI是指让抑制物阳性患者长期规律性频繁接受凝血因子产品,从而达到外周免疫耐受^[14]。总体而言,血友病A抑制物阳性患者ITI成功率约为70%,血友病B抑制物阳性患者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^[14]。

最佳的ITI治疗方案有待确定。国际ITI登记组的随机对照临床研究表明,大剂量(200 IU·kg⁻¹·d⁻¹)组ITI成功率与低剂量组(50 IU/kg,每周3次)相似,但是获得成功的时间明显缩短(大剂量组达到抑制物滴度阴性的时间为4.6个月,低剂量组为9.2个月)^[14]。当然,如何选择必须因人而异。目前经典的ITI治疗方案主要有三种:①Bonn方案:该方案是大剂量ITI方案,通常给予FⅧ剂量为100 IU/kg,每天2次,对于高危出血患者同时给予活化凝血酶原复合物(aPCC)50 IU/kg,每天2次;该方案一直使用到抗体滴度低于1 BU/ml。②Van Creveld(荷兰)方案:该方案基于低剂量FⅧ输注25 IU/kg,隔日1次输注,随之剂量每次减少30%,最终减至10~15 IU/kg,每周3次。③Malmö方案:该方案基于FⅧ输注联合免疫抑制治疗,在初始抗体高滴度的患者,采用该方案时建议使用免疫吸附方法使抗体滴度低于10 BU/ml后开始ITI治疗。治疗时给予口服泼尼松[(50~150) mg/d×2 d]+环磷酰胺[(12~15) mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d,以后(2~3) mg·kg⁻¹·d⁻¹,共治疗8~10 d],也可加用静脉丙种球蛋白0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹×5 d;给予大剂量输注FⅧ,维持体内FⅧ:C(40~100) IU/dl 2~3周,然后每周预防性输注FⅧ 2~3次^[1,14]。对于因各种条件限制不能进行ITI的患者,目前一般不主张单用免疫抑制剂^[14]。有学者探索使用利妥昔单抗以降低抑制物滴度。

有以下几种情况者ITI疗效较好:①抑制物既往峰值<200 BU/ml;②ITI前的抑制物滴度<10 BU/ml;③年龄<8岁;④开始ITI前抑制物滴度降

至 <10 BU/ml的时间 <2 年,反之疗效不佳^[14]。对于抑制物滴度在 $5\sim 10$ BU/ml的患者应立即开始ITI;对于抑制物滴度 >10 BU/ml的患者,一般情况下应该等FⅧ抑制物滴度降至 10 BU/ml以下后开始ITI。如果等待 $1\sim 2$ 年后FⅧ抑制物滴度仍然没有降至 10 BU/ml以下(等待期间不应再给患者使用FⅧ制剂),或者患者有危及生命的出血时,也要开始ITI^[14]。

ITI疗效评估: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, FⅧ回收率 $<66\%$ /半衰期 <6 h,但是使用FⅧ治疗可以阻止出血。③无效:不能达到完全或者部分耐受。一般来说,在 $3\sim 6$ 个月内抑制物滴度下降不足 20% 、经过 $3\sim 5$ 年ITI后抑制物滴度仍 >5 BU/ml是提示ITI无效的指标^[14]。

(2)血友病性关节炎的处理:血友病性关节炎是指由于反复关节出血导致关节功能受损或关节畸形。考虑到现实情况,除非患者及其家庭经济能够承受,不宜积极推广关节置换等矫形手术。如果要进行手术,必须要由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^[15]。慢性关节滑膜炎伴反复关节出血的患者可以采用放射性核素滑膜切除,但必须在有条件的医院由有经验的医生进行操作。

(3)血友病性假肿瘤的处理^[15-16]:血友病性假肿瘤是发生在血友病患者中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,通常是血友病患者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位置,从而制定治疗方案。

假肿瘤治疗的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的切除,通常从囊壁的周围开始,但是某些重要的器官(如输尿管等)往往会包含在假肿瘤

之内,因此很容易造成损伤。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者手术时,应该由血液科医师进行评估,需要检测凝血因子抗体及回收率。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。

(4)血液传播性感染: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。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。

4. 其他药物治疗

(1)1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP):每次剂量一般为 $0.3\ \mu\text{g}/\text{kg}$,用 50 ml生理盐水稀释后静脉滴注, $20\sim 30$ min滴完,每 12 h 1次,连续 $1\sim 3$ d为1个疗程。DDAVP多次使用后疗效差,效果不佳时应及时补充FⅧ制剂。此药主要用于轻型血友病A,少数中间型血友病A患者可能也有效。用药期间应监测FⅧ:C。不良反应包括暂时性面色潮红、水潴留等。由于水潴留等,此药在幼儿慎用, 2 岁以下儿童禁用。

(2)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。避免与凝血酶原复合物同时使用。

5. 物理治疗和康复训练

可以促进肌肉、关节积血吸收,消炎消肿,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。在非出血期积极、适当的运动对维持身体肌肉的强壮并保持身体的平衡以预防出血至关重要。物理治疗和康复训练应该在有经验的理疗师指导下进行。

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。血友病性关节炎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、CT、磁共振成像(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炎的关节积液、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^[17]。超声检查的缺点:依赖于操作者的个人技术,未经过标准化培训的操作者间一致性差,不能

表2 获取凝血因子不受限时的替代治疗方案^[1,3]

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)

全面观察骨和软骨的病变。建议普及血友病性关节炎病的超声检查并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炎病的最敏感方法,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,而且能够早期显示软骨异常^[18-19]。MRI的缺点包括:费用高、设备不普及、检查时间长、疾病本身的因素如含铁血黄素大量沉积时MRI图像会产生磁敏感伪影、婴幼儿检查需要镇静剂等。

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^[20-21]。

(执笔:杨仁池)

参与共识讨论的专家(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);南方医科大学南方医院(孙竞);苏州大学附属第一医院(阮长耿、余自强);成都新世纪妇女儿童医院(李晓静);安徽省立医院(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);北京协和医院(赵永强、肖娟);中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(杨仁池);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);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡群);苏北人民医院(顾健);河南省人民医院(葛英辉)

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(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34 (5): 461-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.02.

[2] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12 (11):1935- 1939. DOI: 10.1111/jth.12672.

[3] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2013, 19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.

[4] 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

表 3 获取凝血因子受限时的替代治疗方案^[1,3]

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)

Haemost, 2016, 14(5):1105-1109. DOI: 10.1111/jth.13298.

- [5] Zhang L, Li H, Zhao H, et al. Retrospective analysis of 1312 patients with haemophilia and related disorders in a single Chinese institute [J]. Haemophilia, 2003, 9(6):696-702. DOI: 10.1046/j.1351-8216.2003.00826.x.
- [6] 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.
- [7] Fischer K, Carlsson KS, 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.
- [8] Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multicentre pilot study in China [J]. Haemophilia, 2013, 19(1):27-34. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02926.x.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Mannucci PM, Mancuso ME, Franchini M. Tailoring hemostatic therapies to lower inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(7):1330-1336. DOI: 10.1111/jth.13356.
- [12] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A [J]. N Engl J Med, 2013, 368(3):231-239. DOI: 10.1056/NEJMoa1208024.
- [13] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A [J]. N Engl J Med, 2016, 374(21):2054-2064. DOI: 10.1056/NEJMoa1516437.
- [14] Kempton CL and Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia [J]. Blood, 2014, 124(23):3365-3372. DOI:

10.1182/blood-2014-05-577643.

[15] 中华医学会骨科分会, 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.

[16] Xue F, Sun C, Sui T, et al. Hemophilia 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.

[17] 李军, 丁小玲, 吕冰梅, 等. 血友病性膝关节病的超声特征[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5):434-437. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.012.

[18] Yu W, Lin Q, Guermazi A, et al. Comparison of radiography, CT and MR imaging in detection of arthropathies in patients with haemophilia [J]. Haemophilia, 2009, 15 (5):1090- 1096. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02044.x.

[19] 李美霞, 葛英辉, 王玲, 等. 血友病性关节病的多种影像对照研究[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(10): 912-916. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.10.009.

[20] Sun J, Hilliard P, Feldman BM, et al. Chinese Hemophilia Joint Health Score 2.1 reliability study[J]. Haemophilia, 2014, 20(3): 446-449. DOI: 10.1111/hae.12330.

[21] 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:2016-12-27)

(本文编辑:徐茂强)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

- 顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿
- 名誉总编辑 王建祥
- 总 编 辑 黄晓军
- 副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎
- 编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡
- 通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久崑 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲