

儿童血友病 A 预防治疗进展

甄文利¹ 卢愿² 杨静² 孙立荣² 姜健²

(1 青岛市妇女儿童医院内分泌代谢科, 山东 青岛 266045; 2 青岛大学附属医院儿科)

[摘要] 血友病 A 是一种由于 X 染色体连锁的凝血因子Ⅷ(FⅧ)减少或缺乏导致的遗传性出血性疾病。临床表现有关节、肌肉、内脏器官、深部组织等轻微外伤后自发性的出血且难以控制。目前预防治疗通过持续规律地输注 FⅧ因子, 保证患儿血浆中的 FⅧ因子活性长时间维持在一定水平, 从而减少出血次数, 保护关节功能, 降低致死率。大量临床研究证实了预防治疗的有效性、可行性。但抑制物形成、关节病变、病毒感染等并发症的出现, 导致部分患儿预防治疗不容乐观。本文主要阐述国内外血友病 A 儿童预防治疗的研究现状。

[关键词] 血友病 A; 预防治疗; 儿童; 综述

[中图分类号] R725.541

[文献标志码] A

血友病 A(hemophilia A)大约占先天性出血性疾病的 85%, 是最常见的遗传性出血性疾病。大规模的流行病学调查显示, 全球血友病 A 人群的患病率为 1/5 000, 每 3 万男孩中就有 1 例患病, 其中有 30% 的病例是基因突变导致的, 并涉及所有的种族^[1]。临床特点为机体各个部位轻微外伤后自发性延迟、持续而缓慢的出血, 以关节出血最为多见, 其次为肌肉出血, 内部脏器出血少见。血友病 A 的诊断年龄及出血频率等与 FⅧ因子活性有关。根据 FⅧ因子活性水平的高低, 血友病 A 可分为重型、中型及轻型 3 种临床类型。目前血友病 A 尚不能够治愈, 只能依赖对症处理、替代治疗等来维持患儿的生命。世界血友病联盟(WHF)和世界卫生组织(WHO)于 1994 年首次推荐对血友病 A 患儿进行预防治疗^[2-3]。但我国血友病 A 的预防治疗起步较晚, 进展较慢, 抑制物的形成、关节病变的发生、病毒感染的出现等更是给预防治疗带来了重大难题, 成为目前临床研究的难点。

1 预防治疗的定义

20 世纪 50 年代后期瑞典的 NILSSON 医生最早提出血友病 A 预防治疗的概念^[2], 于 2002 年英国伦敦举行的会议中首次达成共识, 2013 年 WHF 又将定义修正为指对血友病 A 患者定期输注Ⅷ因子浓缩制剂或重组 FⅧ因子, 以预防关节损伤及危及生命的出血^[4], 目的是为了减少关节出血, 降低致死率, 提高生活质量, 减轻家庭及社会负担。预防治疗根据起始时间的差异分为初级、次级和三级预防治疗^[5]。

ASTERMARK 等^[6] 根据预防治疗开始的年

龄, 将 121 例重度血友病患儿分为 3 组, 3 岁之前开始治疗的 75 例, 3~5 岁开始治疗的 31 例, 6~9 岁开始治疗的 15 例, 分别对 3 组患儿的关节出血频率和关节状态进行评估, 发现 3 岁以前开始预防治疗的患儿关节无损害的概率高于其他年龄组, 说明及早开始预防治疗能够更好地保护血友病患儿的关节。但德国一项长期随访显示, 骨关节病变的发生多出现在平均关节出血次数≥3 次时, 等到有一定关节出血表现后(多为 3 岁左右)再开始预防治疗, 同样可以避免骨关节病变发生, 过早的预防治疗会导致凝血因子损耗量加大及静脉通路建立困难等问题^[7]。因此, 目前关于预防治疗的开始时间, 还有待进一步研究确定。

2 预防治疗方案

预防治疗因国家地区不同, 方案也各有不同。根据预防治疗过程中应用重组 FⅧ因子剂量的不同, 分为大剂量、中剂量、小剂量、个体化预防治疗 4 种方案, 具体如下:

2.1 大剂量预防治疗方案

20 世纪 60 年代首先在瑞典开始推行, 其目的是使 FⅧ因子浓度始终保持 1% 以上, 减少患儿关节及重要脏器出血, 改善患儿生活质量。具体为: 每次 25~40 U/kg, 每周 3 次或隔日 1 次, 最高每年可达 5 000~6 000 U/kg^[8-9]。目前, 大量研究已证实了大剂量预防治疗方案的有效性, 但其缺点也尤为明显: ①频繁的静脉注射难度较大, 大部分患儿依赖中心静脉导管, 可导致感染甚至血栓形成, 严重时危及生命; ②FⅧ消耗较大, 导致浓缩 FⅧ因子缺乏; ③治疗费用高昂。

2.2 中剂量预防治疗方案

临床观察发现大部分患儿 FⅧ因子浓度<1%

时,关节及内脏自发性出血可能性也较小。因此,20 世纪 70 年代提出了中剂量预防治疗方案,具体为:每次 15~25 U/kg,每周 2~3 次,最高每年可以达 3 000~4 000 U/kg^[10-11]。大量研究证实了中剂量预防治疗可行性及有效性。FISCHER 等^[11]将荷兰 86 例中剂量预防治疗与瑞士 42 例大剂量预防治疗的疗效进行了对比研究,结果显示二者的临床关节评分和生活质量并无显著差异,但平均年出血次数 (ABR) 大于大剂量预防治疗方案者。加拿大一项长达 17 年的临床试验显示,中剂量预防治疗 (每年凝血因子消耗 3 656 U/kg) 可明显减少关节出血频率,维持良好的关节功能^[12]。因此长远分析,中剂量预防治疗的治疗费用明显降低,关节病变的发生率也没有增加,治疗效价明显优于大剂量组。目前,中剂量预防治疗方案应用最为普遍。

2.3 小剂量预防治疗方案

预防治疗的优势是显而易见的,但凝血因子的缺乏及高昂的治疗费用,导致大部分患儿终止治疗。为了避免患儿残疾,改善生活质量,小剂量预防治疗是比较可行替代疗法。具体为:每次 10~15 U/kg,每周 2 次。CHUANSUMRIT 等^[13]研究发现,应用凝血因子每次 8~10 U/kg,每周 2 次,关节出血的次数以及住院天数较按需治疗明显减少。VERMA 等^[14]进行的一项随机对照研究中,21 例 1~10 岁重度血友病患儿,随机分为 2 组,其中小剂量预防治疗组 11 例 (每次治疗剂量 10 U/kg,每周 2 次),按需治疗组 10 例,为期 11.5 个月,结果显示:小剂量预防治疗组月出血频率较按需治疗组明显减少,每年关节出血可减少 80%。然而,到目前为止,全球对小剂量预防治疗的关注和研究非常少,需要在发展中国家进一步推广。

2.4 个体化治疗方案

LUNDIN 等^[15]的临床研究显示,平均年关节出血次数 (AJBR) < 3 可保证骨关节评分维持在 0 分。研究显示,由于个体差异凝血因子在体内代谢过程不同,维持凝血因子活性水平大于 1% 即可保证 AJBR < 3^[16]。英国血友病医师组织指出儿童的治疗目标应该 AJBR 为 0^[17]。采用延长半衰期的方法进行的个体化治疗,可以提高患儿体内凝血因子活性谷水平,降低凝血因子消耗,减少关节出血,改善关节功能,提高生活质量。瑞典学者报道显示,通过药物代谢动力学 (PK) 指导缩短用药间隔的方法进行的预防治疗,使凝血因子活性谷水平大于 1%,在没有增加出血次数的前提下,凝血因子用量减少

了 30%^[18]。VALENTINO 等^[19]针对标准预防治疗效果和应用 PK 指导的预防治疗进行随机对照研究发现,在没有增加凝血因子消耗,保证关节结构、功能维持现状的前提下,应用 PK 指导的预防治疗凝血因子输注次数明显减少。PK 方案为个体化调整患儿剂量带来了更佳的疗效、更少的费用,但实际操作可行性较低,且最佳的预防治疗方案尚未确定,目前尚无可循的治疗标准。

3 预防治疗中抑制物的防治

3.1 抑制物的形成

血友病儿童由于先天性基因缺陷,在胚胎期无法形成免疫耐受,接受外源性凝血因子治疗后激活机体免疫系统产生针对凝血因子的中和抗体,形成了血友病抑制物。大量报道显示,血友病 A 儿童抑制物的累计发生率可达 32.4%^[20]。国内外研究表明,预防治疗易使未经治疗血友病患者 (PUP) 产生对外源抗原的早期耐受,抑制物生成的风险显著地增加^[21-24]。早期强烈替代治疗 (指高剂量和 (或) 延长治疗时间) 使抑制物发生风险增加 3.3 倍,尤其是手术时每日应用高剂量凝血因子 (> 50 U/kg),抑制物形成发生风险增加 2.5 倍^[25]。既往研究显示,90% 的血友病 A 抑制物发生在前 50 暴露日 (ED) 内,规律性预防治疗可以使抑制物发生风险减少 60%^[26]。也有研究认为,平均开始预防治疗的年龄为 16.7 个月,20 ED 以内预防治疗抑制物发生率与按需治疗相当,而 20 ED 之后预防治疗组患儿抑制物发生率显著降低^[25]。抑制物的出现会导致 FⅧ因子治疗无效,提高出血风险,增加治疗费用和患儿致残率,降低生活质量,加重家庭及社会负担,成为目前血友病 A 治疗过程中最棘手的问题^[27]。

3.2 抑制物阳性患儿急性出血的治疗

有研究显示,对于低抗体滴度 (< 5 BU),61% 患儿的抑制物可于 6 个月内自行消失^[28],发生急性出血时,大剂量的 FⅧ因子的输注仍是最有效的方法。“旁途径”应用于抗体滴度 > 5 BU 或大剂量 FⅧ因子替代治疗无效的患儿,包括基因重组活化 FⅦ (rFⅦa)、凝血酶原复合物 (PCC) 及活化凝血酶原复合物 (APCC)。对单一旁途径治疗无效者,DARGAUD 等^[29]推荐应用 APCC 与 rFⅦa 的序贯疗法,即在 12 h 以内 APCC 1 次与 rFⅦa 1~2 次交替给药,每隔 3~6 h 1 次,给药剂量根据患儿单一剂量旁路治疗情况调整,按此方案治疗的 4 例患儿 5 次出血均在 1 d 内被控制,未出现血栓、DIC 等不

良事件^[30]。两种药物连用血栓的形成概率相对加大,应严密监测剂量及凝血酶启动程度。另外,近年猪来源的 FⅧ因子成为可供选择的治疗药物。2015 年 KRUSE-JARRES 等^[31-32]改进了的猪来源的 FⅧ因子,用于 28 例获得性血友病伴抑制物阳性患者,有效控制了出血,并能很好地耐受,但该研究仍未成熟,尚需大量临床试验证实其有效性和安全性。

3.3 抑制物清除治疗

抑制物阳性的血友病患儿存在免疫耐受性。一项前瞻性的免疫耐受诱导试验证实,大多数抑制物阳性血友病 A 患儿可产生免疫耐受,其中完全耐受者达 70%,部分耐受者占 5%^[33]。目前,免疫耐受治疗(ITI)是唯一公认有效可行的清除抑制物的方法。针对血友病 A,专家强调应尽早开始 ITI 治疗,甚至可以不考虑抗体滴度,比等待抑制物滴度下降到 10×10^3 BU/L 以下开始的 ITI 治疗策略更加获益^[34]。目前主要的 ITI 治疗方案,包括:①Bonn 方案(高剂量方案),FⅧ因子每次 100~150 U/kg,每 12 h 1 次^[35]。②Van Cre-veld 方案(低剂量方案),首先按公式 $[2 \times \text{体质量} \times (100 - \text{红细胞压积}) \times 0.8 \times \text{抑制物滴度}]$ 计算首次给予 FⅧ因子的剂量,以中和体内抑制物;然后给予 FⅧ因子每次 25~50 U/kg,每 12 h 1 次;1~2 周后改为每次 25 U/kg,隔日 1 次^[36]。③Malmo 方案(免疫调节剂加高剂量 FⅧ因子),静脉滴注丙种球蛋白(IVIG)0.4 g/(kg·d),共 5 d 后,口服泼尼松和环磷酰胺,同时予大剂量 FⅧ因子输注 2~3 周,使体内 FⅧ因子浓度保持在 40%~100%,改予预防剂量 FⅧ因子每周 2~3 次^[37]。30 年的临床经验显示,免疫耐受治疗的成功率为 60%~80%^[38],但由于缺乏明确的数据证据,具体给药方案成为目前最大的争议。

3.4 免疫抑制治疗

免疫抑制剂可影响免疫耐受的形成,增加抑制物清除成功率,ITI 治疗失败的患者可尝试免疫抑制剂治疗。目前应用的免疫抑制剂包括抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗、美罗华)及 IVIG、泼尼松、甲泼尼龙、硫唑嘌呤、环磷酰胺等。其中利妥昔单抗应用较多,剂量为每周 375 mg/m²,疗程 4~12 周,有效率达 90%^[39]。但目前的研究仅限于个例报道,且多与 ITI 或多种免疫抑制剂联合应用,其有效性和安全性尚需大样本的临床试验及临床随机对照研究证实^[40-41]。

3.5 其他治疗抑制物的新药

Emicizumab(ACE910)是一种人源化双向特异

性单克隆抗体,可以模拟 FⅧ因子的辅助因子,促使凝血酶的产生^[42]。2016 年一项临床研究显示,18 例血友病 A 伴或不伴抑制物患者,给予 ACE910 治疗 9.5 个月后,ABR 均下降 90%~100%,抑制物阳性与阴性的 ABR 相似^[43]。

抑制物形成是目前血友病 A 儿童预防治疗过程中最主要和最严重的并发症之一,抑制物的治疗给每一个血友病家庭带来了巨大的经济及心理负担。尽可能减少抑制物的生成是临床医生面临的重大挑战,为有效预测和防范抑制物的形成,需要建立更加科学规范的血友病患儿管理体系,使其更好地造福于每一位患儿。

4 预防治疗中关节病变的防治

血友病性关节病变是血友病 A 儿童最常见的并发症。关节反复出血导致滑膜增厚,关节软骨破坏,关节间隙变窄,关节结构破坏,关节功能丧失,最终导致残疾。虽然预防治疗可显著减少关节出血的频率,减缓关节病变的发生,但并不能减轻已经存在的骨关节病变^[44],且由于亚临床出血的存在,一些患儿可能在预防治疗后无关节出血或较少关节出血的情况下,仍会发生关节病变。

4.1 关节病变的评估

对于重型血友病 A 儿童,关节病变的发生几乎不能避免,因此定期进行关节状态的评估至关重要。关节状态的评分主要针对关节功能、影像学结构、活动能力、生活质量等方面。目前,WFH 推荐的血友病 A 儿童关节功能评估工具为血友病关节健康评分(HJHS)^[45-46]。血友病 A 关节结构评估主要依靠影像学,包括 X 线、超声、MRI 等,这些方法可以全面地反映关节结构状况^[47-48]。目前日常生活质量评估工具主要有血友病患者功能独立性量表(FISH、E-FISH)、血友病活动列表(HAL)^[49-50]、欧洲血友病儿童生活质量评分(Haemo-QoL)^[51]以及加拿大血友病儿童预后和生活质量评估工具(CHO-KLAT)^[52]等。这些评估工具的推广和应用,有助于全面了解患者整体状况,建立相应健康档案,提高诊治水平。

4.2 关节病变的治疗

物理治疗包括:①每日锻炼,以改善肌肉力量并维持关节活动;②使用各种具备的治疗手段,降低继发性感染的机会^[53];③功能性训练;④非甾体抗炎药 NSAID(COX-2 抑制剂),减轻炎症;⑤功能性支具,这种支具允许关节活动但限制活动范围,防止滑

膜被挤压和产生新的出血^[54]。HARRIS 等^[55]临床研究发现,通过每周 3 次,每次 30 min 以上的关节功能锻炼,患者关节活动范围较不锻炼者显著提高。在内科保守治疗无效情况下,需要外科干预治疗,如关节置换术、滑膜切除术等。但患儿手术出血风险极大,需大剂量的凝血因子输注,费用高,且增加抑制物形成风险。因此,外科治疗临床经验欠缺,实际操作困难,尚需大量临床试验探寻更有效可行的治疗措施。

5 预防治疗中血液传播性疾病的防治

在 20 世纪 80 年代和 90 年代初期,通过凝血因子产品传播的 HIV、HBV 以及 HCV,增加了血友病病儿的病死率^[56-57]。但由于精心筛选献血者和血浆,通过凝血因子浓缩物传播 HIV、HBV 的现象几乎已经完全消除^[58]。另外,重组凝血因子的采用,对降低感染风险做出了极大贡献。但目前 HCV 感染仍然存在,且引起了国内外的关注。HCV 感染通常进展缓慢,临床症状较少,直到几十年后发展为肝硬化或肝癌后才会被发现。欧洲血友病安全监测系统调查显示,肝细胞癌是目前血友病患者的主要恶性肿瘤。曾应用干扰素和利巴韦林治疗 HCV 感染,但由于副作用较大等因素,只有大约一半的患者可彻底根除 HCV。近年来,sofosbuvir 和 simeprevir 两种定向抗病毒药物,毒性较小,短时间内即可根除 HCV,为 HCV 感染的血友病患者带来了希望^[59]。另外,新的挑战和各种感染仍在不断出现,有许多新型感染无法用目前的减除风险措施控制,包括非脂质包膜病毒和朊病毒等,其诊断和灭除方法仍然是一个挑战^[60-62]。

6 总结及展望

血友病 A 作为一种遗传性凝血功能障碍的出血性疾病,替代治疗仍然是该病唯一有效的治疗方法。规律的预防治疗,可显著减少血友病 A 儿童关节出血次数,保护关节功能,降低致残率,改善生活质量,但预防治疗尚不能避免抑制物的形成及关节病变的发生,且存在病毒污染的风险。目前,基因治疗研究为血友病 A 儿童带来了希望,通过腺病毒载体修复患儿自身的缺陷基因,产生足够的凝血因子,使患儿彻底摆脱疾病的痛苦^[63]。但由于众多因素,基因治疗尚不成熟,仍需大量临床试验来证实其安全性、有效性。

近年来,随着我国经济的快速发展、医保制度的

进一步完善、医疗水平的进一步提高,逐步开展血友病 A 儿童的预防治疗势在必行。相信随着预防治疗的普及,血友病综合关怀模式的建立,我国血友病 A 儿童的未来将充满光明。

[参考文献]

- [1] MANNUCCI P M, TUDDENHAM E G. The hemophilias—from royal genes to gene therapy[J]. N Engl J Med, 2001,344(23):1773-1779.
- [2] BERNTORP E, BOULYJENKOV V, BRETTLER D, et al. Modern treatment of haemophilia[J]. Bull World Health Organ, 1995,73(5):691-701.
- [3] GIANGRANDE P, SEITZ R, BEHR-GORSS M E, et al. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates[J]. Haemophilia, 2014,20(3):322-325.
- [4] SRIVASTAVA A, BREWER A K, MAUSER-BUNSCHOTEN E P, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2013,19(1):e1-47.
- [5] BLANCHETTE V S, KEY N S, LJUNG L R, et al. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2014,12(11):1935-1939.
- [6] ASTERMARK J, PETRINI P, TENGBORN L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized[J]. Br J Haematol, 1999, 105(4):1109-1113.
- [7] KREUZ W, ESCURIOLA-ETTINGSHAUSEN C, FUNK M, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience[J]. Haemophilia, 1998,4(4):413-417.
- [8] VAN DEN BERG H M, FISCHER K, VAN DER BOM J G. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia[J]. Haemophilia, 2003,9 Suppl 1:27-31.
- [9] LJUNG R. Prophylactic therapy in haemophilia[J]. Blood Rev, 2009,23(6):267-274.
- [10] FISCHER K, ASTERMARK J, VAN DER BOM J G, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: Comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen[J]. Haemophilia, 2002,8(6):753-760.
- [11] FISCHER K, STEEN C 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.
- [12] FELDMAN B M, PAI M, RIVARD G E, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: Interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study[J]. J Thromb Haemost, 2006,4(6):1228-1236.
- [13] CHUANSUMRIT A, ISARANGKURA P, HATHIRAT P. Prophylactic treatment for hemophilia A patients: A pilot study[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1995,26(2):243-246.

- [14] VERMA S P, DUTTA T K, MAHADEVAN S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia-A success story from a resource limited country [J]. *Haemophilia*, 2016,22(3):342-348.
- [15] LUNDIN B, LJUNG R, PETTERSSON H. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia—comparison with clinical data[J]. *Haemophilia*, 2005,11(2):116-122.
- [16] COLLINS P, CHALMERS E, CHOWDARY P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: Guidance from UKHCDO[J]. *Haemophilia*, 2016,22(4):487-498.
- [17] FUNK M B, SCHMIDT H, BECKER S, et al. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2002,8(2):98-103.
- [18] LINDVALL K, ASTERMARK J, BJORKMAN S, et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: A randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy[J]. *Haemophilia*, 2012,18(6):855-859.
- [19] VALENTINO L A, MAMONOV V, HELLMANN A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management[J]. *J Thromb Haemost*, 2012,10(3):359-367.
- [20] GOUW S C, VAN DER BOM J G, LJUNG R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2013,368(3):231-239.
- [21] CARCAO M, SRIVASTAVA A. Factor VIII/factor IX prophylaxis for severe hemophilia[J]. *Semin Hematol*, 2016,53(1):3-9.
- [22] PRADEU T, JAEGER S, VIVIER E. The speed of change: Towards a discontinuity theory of immunity[J]? *Nat Rev Immunol*, 2013,13(10):764-769.
- [23] PEYVANDI F, MANNUCCI P M, 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.
- [24] KURNIK K, BIDLINGMAIER C, ENGL W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development[J]. *Haemophilia*, 2010,16(2):256-262.
- [25] GOUW S C, VAN DEN BERG H M, FISCHER K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study[J]. *Blood*, 2013,121(20):4046-4055.
- [26] GOUW S C, VAN DER BOM J G, VAN DEN BERG H M. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: The CANAL cohort study[J]. *Blood*, 2007,109(11):4648-4654.
- [27] LEISSINGER C A. Advances in the clinical management of inhibitors in hemophilia A and B[J]. *Semin Hematol*, 2016,53(1):20-27.
- [28] TAGARIELLO G, IORIO A, MATINO D, et al. High rate of spontaneous inhibitor clearance during the long term observation study of a single cohort of 524 haemophilia A patients not undergoing immunotolerance[J]. *J Hematol Oncol*, 2013,6(1):63-70.
- [29] DARGAUD Y, LIENHART A, NEGRIER C. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery[J]. *Blood*, 2010,116(25):5734-5737.
- [30] HAN M H, PARK Y S. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant activated factor VIII to treat unresponsive bleeding in patients with hemophilia and inhibitors: A single center experience [J]. *Blood Res*, 2013,48(4):282-286.
- [31] KRUSE-JARRES R, ST-LOUIS J, GREIST A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2015,21(2):162-170.
- [32] GOMPERTS E. Recombinant B domain deleted porcine factor VIII for the treatment of bleeding episodes in adults with acquired hemophilia A[J]. *Expert Rev Hematol*, 2015,8(4):427-432.
- [33] HAY C R, DIMICHELE D M. The principal results of the International Immune Tolerance Study: A randomized dose comparison[J]. *Blood*, 2012,119(6):1335-1344.
- [34] 李晓静,陈振萍,吴润晖.《中国儿童血友病专家指导意见(2017 年)》解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017,32(1):11-15.
- [35] BRACKMANN H H, OLDENBURG J, SCHWAAB R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years “bonn protocol”[J]. *Vox Sang*, 1996,70 Suppl 1:30-35.
- [36] AY Y, ERSIN T, YESIM O, et al. Successful immune tolerance induction with low-dose coagulation factor VIII in a patient with hemophilia A from a developing country[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016,27(6):729-731.
- [37] FREIBURGHAUS C, BERNTORP E, EKMAN M, et al. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995[J]. *Haemophilia*, 1999,5(1):32-39.
- [38] BENSON G, AUERSWALD G, ELEZOVIC, et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: Expert panel views and recommendations for clinical practice[J]. *Eur J Haematol*, 2012,88(5):371-379.
- [39] FRANCHINI M, MANNUCCI P M. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: Where do we stand[J]. *Br J Haematol*, 2014,165(5):600-608.
- [40] LEISSINGER C, JOSEPHSON C D, GRANGER S, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A. A Phase II study[J]. *Thromb Haemost*, 2014,112(3):445-458.
- [41] CALLAGHAN M U, FOGARTY P F. What is the evidence for the use of immunomodulatory agents to eradicate inhibitory antibodies in patients with severe hemophilia a who have previously failed to respond to immune tolerance induction[J]? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011:405-406.

- [42] KITAZAWA T, IGAWA T, SAMPEI Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model[J]. *Nat Med*, 2012,18(10):1570-1574.
- [43] SHIMA M, HANABUSA H, TAKI M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2016,374(21):2044-2053.
- [44] MAKRI S. Prophylaxis in haemophilia should be life-long[J]. *Blood Transfus*, 2012,10(2):165-168.
- [45] FEIDMAN B M, FUNK S M, BERGSTROM B M, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the hemophilia joint health score[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011,63(2):223-230.
- [46] GROEN W, VAN DER NET J, BOS K, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy[J]. *Haemophilia*, 2011,17(5):783-790.
- [47] LUNDIN B, PETTERSSON H, LJUNG R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2004,10(4):383-389.
- [48] KESHAVA S, GIBIKOTE S, MOHANTA A, et al. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2009,15(5):1168-1171.
- [49] POONNOSE P M, THOMAS R, KESHAVA S N, et al. Psychometric analysis of the functional independence score in haemophilia (FISH)[J]. *Haemophilia*, 2007,13(5):620-626.
- [50] VAN GENDEREN F R, VAN MEETREN N L, VAN DER BOM J G, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: The development of the Haemophilia Activities List[J]. *Haemophilia*, 2004,10(5):565-571.
- [51] VON M S, BULLINGER M. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL)[J]. *Haemophilia*, 2004,10 Suppl 1:17-25.
- [52] YOUNG N L, BRADLEY C S, BLANCHETTE V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: The Canadian Haemophilia Outcomes—Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT)[J]. *Haemophilia*, 2004,10 (Suppl 1):34-43.
- [53] WATSON T. Current concepts in electrotherapy[J]. *Haemophilia*, 2002,8(3):413-418.
- [54] TSOUKAS C, EYSTER M E, SHINGO S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy[J]. *Blood*, 2006,107(5):1785-1790.
- [55] HARRIS S, BOGGIO L N. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint[J]. *Haemophilia*, 2006,12(3):237-240.
- [56] QUEROL F, AZNAR J A, HAYA S, et al. Orthoses in haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2002,8(3):407-412.
- [57] ARNOLD D M, JULIAN J A, WALKER I R. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up[J]. *Blood*, 2006,108(2):460-464.
- [58] FARRUGIA A, EVERS T, FALCOU P F, et al. Plasma fractionation issues[J]. *Biologicals*, 2009,37(2):88-93.
- [59] BICHOUHAN K, TANDON N, CRISMALE J F, et al. Real-world cure rates for hepatitis C virus treatments that include simeprevir and/or sofosbuvir are comparable to clinical trial results[J]. *World J Virol*, 2017,6(4):59-72.
- [60] LUDLAM C A, MANNUCCI P M, POWDERLY W G. Addressing current challenges in haemophilia care: Consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group[J]. *Haemophilia*, 2005,11(5):433-437.
- [61] FARRUGIA A, MANNO C S, EVATT B L. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2004,10 (Suppl 4):47-54.
- [62] TAPPER M L. Emerging viral diseases and infectious disease risks[J]. *Haemophilia*, 2006,12 (Suppl 1):26-28.
- [63] NATHWANI A C, DAVIDOFF A M, EGD T. Gene therapy for hemophilia[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017,31(5):853-868.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 463 页)

- in children[J]. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2018,2018:2602487.
- [29] UTINE C A, STERN M, AKPEK E K. Clinical review: Topical ophthalmic use of cyclosporin A[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010,18(5):352-361.
- [30] REINHARD T, REIS A, MAYWEG S, et al. Topical Fk506 in inflammatory corneal and conjunctival diseases. A pilot study[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2002,219(3):125-131.
- [31] SAKASEGAWA-NAVES F E, RICCI H M M, MOSCOVICI B K, et al. Tacrolimus ointment for refractory posterior blepharitis[J]. *Curr Eye Res*, 2017,42(11):1440-1444.
- [32] MAYER K, REINHARD T, REIS A, et al. FK 506 ointment 0.1%—A new therapeutic option for atopic blepharitis. Clinical trial with 14 patients[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2001,218(11):733-736.
- [33] O’GALLAGHER M, BANTEKA M, BUNCE C, et al. Systemic treatment for blepharokeratoconjunctivitis in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5):CD011750.
- [34] 周雄,曾波. 多层羊膜填塞治疗微小角膜溃疡穿孔[J]. *局解手术学杂志*, 2012,21(4):389-391.
- [35] 柯兰,杨燕宁. 多层羊膜移植治疗重度睑缘炎相关角膜病变的临床观察[J]. *临床眼科杂志*, 2017,25(4):359-361.
- [36] 颜鲁宁,孙涛. 结膜瓣覆盖术治疗角膜溃疡穿孔的疗效观察[J]. *吉林医学*, 2017,38(1):65-66.
- [37] 林叁强. 双层结膜瓣遮盖术治疗角膜溃疡并穿孔[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017,17(29):70,72.

(本文编辑 耿波 厉建强)