

血友病管理指南

第二版

这些指南最初发表在由 Blackwell Publishing 出版的《血友病》杂志上；Epub 6 JUL 2012.
DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x。这些指南经许可后重印。

© 2012 Blackwell出版公司版权所有

世界血友病联盟（WFH）鼓励非盈利性血友病组织为教育目的分发其出版物。
为获得复制或翻译本文件之许可，请与位于下列地址的通讯部联系。

可通过访问世界血友病联盟的网站 www.wfh.org，查看本文件，也可用下列地址与 WFH 联系，
获得更多复印件。

World Federation of Hemophilia
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1010
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
电话: (514) 875-7944
传真: (514) 875-8916
电子邮件: wfh@wfh.org
网址: www.wfh.org

血友病管理指南

第二版

本指南受世界血友病联盟（WFH）委托，由治疗指南工作组的下列专家编写。

Dr. Alok Srivastava (Chair)

Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, Tamil Nadu, India

Dr. Andrew K. Brewer

Department of Oral Surgery, The Royal Infirmary, Glasgow, Scotland

Dr. Eveline P. Mauser-Bunschoten,

Van Creveldkliniek and Department of Hematology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Dr. Nigel S. Key

Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, U.S.A.

Dr. Steve Kitchen

Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

Dr. Adolfo Llinas

Department of Orthopaedics and Traumatology, Fundación Santa Fe University Hospital Fundación Cosme y Damián and Universidad de los Andes and Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Dr. Christopher A. Ludlam

Comprehensive Care Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Infirmary, Edinburgh, U.K.

Kathy Mulder

Bleeding Disorders Clinic, Health Sciences Center Winnipeg, Canada

Dr. Man-Chiu Poon

Departments of Medicine, Pediatrics and Oncology, and Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Comprehensive Care Program, University of Calgary, Foothills Hospital and Calgary Health Region, Alberta, Canada

Dr. Alison Street

Department of Haematology, Alfred Hospital Melbourne, Australia

感谢

一个专业机构协助进行文献检索和证据评定。此外，专家们提出了许多建议，这些指南的初稿经过写作小组以外的众多从事血友病关怀的其他专业人士传阅。作者们对提出详细评论意见的人士表示衷心感谢。最后，我们还要感谢 WFH 的职员 Jennifer Laliberté 和 Elizabeth Myles 对完成本指南所做的突出贡献。世界血友病联盟（WFH）衷心感谢潘文钊医生(Dr.Man-Chiu Poon)、杨仁池教授(Prof Renchi Yang)及李魁星女士(Ms Kuixing Li)对中文译稿的审阅。

免责声明

世界血友病联盟不支持某特定治疗产品或制造商；提及任何产品名称并不代表得到了 WFH 的认可。世界血友病联盟不参与任何医学活动，在任何情况下也不会向个人推荐某种特殊的治疗方法。给药方案及其它治疗规范需要不断修改，同时也会发现新的副作用。这些指南旨在帮助建立血友病管理的基本照护标准，但不能代替医学顾问的建议及/或产品插入信息。制定任何治疗方案必须根据个人需要及可用资源。

目录

摘要	6	2.2 基因检测/基因咨询及产前诊断	22
引言	6	2.3 确诊或疑诊血友病婴儿的分娩	22
1. 血友病的一般照护和管理	7	2.4 接种疫苗	23
1.1 什么是血友病?	7	2.5 社会心理问题	23
出血表现	7	2.6 性生活	23
1.2 照护原则	8	2.7 老年血友病患者	24
1.3 综合关怀	9	骨质疏松症	24
综合关怀团队	9	肥胖症	24
综合关怀计划的功能	10	高血压	24
1.4 健身和体力活动	10	糖尿病 (DM)	24
1.5 辅助管理	11	高胆固醇血症	24
1.6 预防性因子替代疗法	11	心血管疾病	24
实施与给药方案	12	社会心理影响	25
1.7 家庭治疗	12	2.8 血管性血友病及罕见出血性疾病	25
1.8 监测健康状况和疾病转归	13	参考文献	26
1.9 疼痛管理	14	3. 实验室诊断	29
静脉通路引起的疼痛	14	3.1 凝血实验室检测的专业知识和技能	29
关节或肌肉出血引起的疼痛	14	诊断原则	29
术后疼痛	14	技术方面	29
慢性血友病性关节炎导致的疼痛	14	人员培训	32
1.10 外科手术和有创操作	15	3.2 使用正确的仪器设备和试剂	32
1.11 牙科护理和管理	16	仪器设备	32
参考文献	16	试剂	33
2. 特殊的管理问题	21	3.3 质量保证	33
2.1 携带者	21	内部质量控制 (IQC)	33
		外部质量评估 (EQA)	33
		参考文献	34

4. 止血剂	35	6. 血友病并发症	51
4.1 凝血因子浓缩物	35	6.1 骨骼肌肉并发症	51
产品选择	35	滑膜炎	51
FVIII 浓缩物	36	慢性血友病性关节炎	52
FIX 浓缩物	37	血友病的物理治疗原则	53
4.2 其它血浆产品	37	假肿瘤	53
新鲜冰冻血浆 (FFP)	38	骨折	54
冷沉淀	38	血友病的整形外科手术原则	54
4.3 其它药物选择	38	6.2 抑制物	54
去氨加压素 (DDAVP)	38	出血管理	55
氨甲环酸	39	血友病B患者的过敏反应	56
ε-氨基己酸	40	诱导免疫耐受	56
参考文献	40	患者转换使用新的浓缩物	56
5. 特殊出血疾病的治疗	43	6.3 血液传播性感染及其它与感染有关	
5.1 关节出血 (关节血肿)	43	的并发症	57
关节穿刺术	44	血友病患者感染HIV的管理原则	57
5.2 肌肉出血	45	血友病患者感染HCV的管理原则	57
髂腰肌出血	45	血友病患者感染HBV的管理原则	57
5.3 中枢神经系统出血/头部创伤	46	血友病患者细菌感染管理原则	57
5.4 咽喉和颈部出血	46	参考文献	58
5.5 急性胃肠道出血	46	7. 因子水平和治疗疗程	63
5.6 腹部急性出血	46	7.1 因子替代治疗方案的选择	63
5.7 眼部出血	47	参考文献	67
5.8 肾脏出血	47	附录 I	
5.9 口腔出血	47	牛津循证医学中心 (Oxford Centre for	
5.10 鼻出血	47	Evidence-Based Medicine) 2011 年 证据	
5.11 软组织出血	48	质量分级	68
5.12 裂伤和擦伤	48		
参考文献	48		

表格

表 1-1 出血严重程度与凝血因子水平之间的关系	8
表 1-2 血友病出血部位	8
表 1-3 不同部位出血的大约频率	8
表 1-4 因子替代疗法方案的定义	12
表 1-5 血友病患者疼痛管理策略	14
表 1-6 外科手术操作中充分止血的定义	15
表 3-1 筛查试验	31
表 5-1 对急性关节血肿治疗反应的定义	44
表 7-1 推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（没有严重资源财力限制国家）	65
表 7-2 推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（资源财力严重受限国家）	66
图 7-1 对不同龄患者的凝血因子替代治疗策略及其对疾病转归的影响	63

摘要

血友病是一种罕见的疾病，其诊断和治疗都很复杂。这些基于证据的指南，提供了血友病诊断和一般治疗的实用建议，以及一些并发症，包括骨骼肌肉并发症、抑制物和输血传播性感染的处理。世界血友病

联盟编写这些指南的目的在于帮助那些希望开展和/或已在坚持开展血友病关怀计划的健康照护提供者，鼓励在世界范围对缺乏足够证据的照护实施标准化，并激励各种适当的研究。

引言

由世界血友病联盟（WFH）于2005年出版的血友病处理指南第一版，达到了为用户提供实用血友病综合管理基本信息之目的。现在有理由对该指南进行修订。其中最重要的是应该加入现有的最佳证据，各种最新治疗建议都基于这些证据。尽管预防治疗的最佳剂量和用药方案仍然是进一步研究的主题，但近期来自随机对照试验的高质量数据，在间歇治疗过程中建立了预防治疗的功效和优势。也更加认可了对最新开发、经过验证、针对具体疾病的临床计量仪器用于血友病关怀的结果做更深入评定的需要。这次的修订版除了更新每个部分的内容以外，也涉及了上述这些问题。

这些指南包括一些对血友病患者进行临床处理的建议（**黑体字的实践陈述**）。所有这些陈述都得到了文献中最佳证据的支持，这些最佳证据依照的是2011年 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine（牛津循证医学中心）的评级结果（参见附录I）。我们也尽可能包括一些实践陈述之外的治疗建议参考资料。这些参考资料未经评级。

在编写如本指南这样的文献时，人们常常会提出一个问题，即在世界各国各地区健康服务和经济体制各异的环境中，指南的普遍适用性如何。我们坚信，在世界范围内血友病的处理原则是相同的。假定替代治疗药物占用了血友病关怀计划的主要成本，那么其差别主要在于使用凝血因子浓缩物（CFC）治疗或者预防出血的剂量。

我们意识到这个现实，所以这些指南中仍然包含凝血因子浓缩物替代治疗的两组剂量建议值。这些指南基于发表的各类文献和全球主要血友病护理中心的治疗实践。然而，应该意识到，推荐的较低剂量可能达不到最佳治疗或预防效果，应作为在资源有限条件下开始护理的起点，根据治疗数据和在获取更多CFC后，逐渐提高到更理想的剂量。

指南第一版获得广泛接受的原因之一是其易于阅读的形式。尽管修订版增添了内容并扩大了信息面，我们仍然保持文献易于阅读的风格不变。我们希望这本指南继续为希望开展和仍然在坚持开展血友病关怀计划的人士提供有用的资料。此外，对该指南的大量评论及对新护理实践报告的广泛共识，能促进世界范围的护理实践统一。更重要的是，我们希望这本指南能在缺乏足够证据而提出新建议的领域中，激励各种相关研究。

1 血友病的一般照护和管理

1.1 什么是血友病？

1. 血友病是一种 X 染色体连锁的先天性出血性疾病，由凝血因子 VIII (FVIII) (A 型血友病) 或凝血因子 IX (FIX) (B 型血友病) 缺乏所致。缺乏是各凝血因子基因突变的结果。
2. 预计每 10,000 人中约一人为血友病。
3. 根据世界血友病联盟全球年度调查的估算，全球约有40万血友病患者[1]。
4. A 型血友病比 B 型血友病更为常见，约占血友病患者总数的 80-85%。
5. 血友病通常侵袭母亲一方的男性亲属。但是，F8 和 F9 基因都容易产生新的突变，在所有病例中，多达三分之一者为自发突变所致，之前没有家族病史。
6. 为了告知患者如何正确管理，准确诊断血友病是必不可少的。有以下病史的患者疑似患有血友病：
 - 婴幼儿期容易出现瘀伤
 - “自发性”出血（无明显/已知原因的出血），特别是关节、肌肉和软组织出血
 - 外伤或手术后过量出血
7. 在所有患者中，约有三分之二的患者家族出血史。
8. 依靠因子检测明确诊断以证实 FVIII 或 FIX 的缺乏。

出血表现

1. 血友病的特征性表型为出血倾向。
2. 虽然出血史通常伴随终身，但是有些患有重型血友病的孩子可能直到开始走路或跑步后才有出血症状。
3. 轻型血友病患者在没有外伤或手术时可能不会过量出血。
4. 血友病出血的严重程度通常与凝血因子水平相关，如
5. 大多数出血发生在体内，在关节或肌肉中（参见表 1-3 不同部位出血的大约频率
6. 有些出血可能危及生命，需要立即治疗（参见第 5 部分）。

表 1-1 出血严重程度与凝血因子水平之间的关系 [62]

严重程度	凝血因子水平	出血情况
重型	< 1 IU/dl (< 0.01 IU/ml) 或 < 正常水平的1%	关节或肌肉自发性出血，大部分情况下没有明确的止血问题
中型	1-5 IU/dl (0.01-0.05 IU/ml) 或 正常水平的1-5%	偶尔出现自发性出血；轻微外伤或手术时出血时间延长
轻型	5-40 IU/dl (0.05-0.40 IU/ml) 或 正常水平的5-40%	外伤或手术后严重出血，自发性出血罕见

表 1-2 血友病出血部位 [63]

严重	关节（关节出血）
	肌肉，尤其在深层（髂腰肌、小腿和前臂）
	口腔粘膜、牙龈、鼻腔和泌尿生殖道
危及生命	颅内
	颈部/咽喉
	肠胃

表 1-3 不同部位出血的大约频率

出血部位	大致频率
关节出血 ■ 在铰链关节内更为常见：踝关节、膝关节和肘关节 ■ 在多轴关节内不太常见：肩、腕、髋关节	70%–80%
肌肉	10%–20%
其他大出血	5%–10%
中枢神经系统 (CNS)	<5%

1.2 照护原则

1. 照护的主要目的是预防和治疗凝血因子缺乏导致的出血。
2. 只要可能，应当以特定的凝血因子浓缩剂治疗特定的凝血因子缺乏症。
3. 在综合关怀机构血友病患者可以得到最好的管理（参见第9页“综合关怀”）。
4. 急性出血应尽快处理，最好在两个小时内进行。如果怀疑出血，就应进行治疗。（第4级）[2]
5. 在出现出血体征之前，通常患者就可意识到早期的出血症状。通常被描述为麻刺感或“前兆”。
6. 在急性出血的发作期，应进行评估以确定出血部位（如果临床上不明显），并应给予适当剂量的凝血因子。
7. 在可能危及生命的严重出血事件中，尤其是头部、颈部、胸部以及胃肠道出血，应立即进行凝血因子治疗，即使诊断评估尚未完成也应如此。
8. 为应对紧急状况的管理，所有患者应随身携带易于查阅的血友病身份证明，其中注明诊断、出血性疾病的严重程度、抑制物情况、使用的治疗产品类型、治疗重度、中度、轻度出血的初始剂量、以及治疗医生/门诊的联系信息。（第5级）[3]
9. 给予去氨加压素 (DDAVP) 可充分提高 FVIII 的水平（基线水平的三至六倍），从而控制轻型（也可能为中型）A型血友病患者的出血。适宜进行DDAVP效应的个体化检测。（第3级）[4-6]
10. 静脉必须精心呵护。它们是血友病人的生命线。
 - 推荐使用 23 或 25 号蝶形针。
 - 除非紧急情况，否则切勿静脉切开。
 - 在静脉穿刺后按压三到五分钟。
 - 应尽可能避免使用静脉通路装置，不过有些儿童可能需要使用。
11. 可采用辅助治疗控制出血，特别是在凝血因子浓缩剂短缺时，辅助治疗可减少对浓缩剂的需求（参见第 11 页的“辅助管理”）。

12. 经足剂量治疗出血仍未缓解时需测定凝血因子水平。如因子水平出乎意料地低，则应进行抑制物检测（参见第31页的‘抑制物检测’和第54页的‘抑制物’）。
13. 可通过预防性因子替代的方法来防治出血（参见第11页的“预防性因子替代疗法”）。
14. 可使用家庭治疗管理轻度/中度出血事件（参见第12页的“家庭治疗”）。
15. 鼓励患者用规律锻炼及其它任何措施来刺激精神运动的正常发育，从而强壮肌肉、发展平衡与协调，改善身体素质（参见第10页的“健身和体力活动”）。
16. 患者应尽量避免可能会造成创伤的活动（参见第10页的“健身和体力活动”）。
17. 定期监测健康状况和评估疾病转归是护理的关键组成部分（参见第13页的“监测健康状况和疾病转归”）。
18. 应避免使用影响血小板功能的药物，特别是阿司匹林 (ASA) 和非甾体抗炎药 (NSAID)，某些 COX-2 抑制剂除外。对乙酰氨基酚/对乙酰氨基酚是一种安全的镇痛剂替代药物（参见第14页的“疼痛管理”）。
19. 在进行任何侵入性操作之前应将凝血因子水平提高到适当的水平（参见第15页的“外科手术和侵入性操作”）。
20. 良好的口腔卫生对于预防牙周疾病和龋齿（易造成牙龈出血）至关重要（参见第16页的“牙科护理和管理”）。

1.3 综合关怀

1. 综合关怀可促进身心健康和生活质量，同时降低发病率和死亡率。（第3级）[7-9]
2. 血友病是一种罕见疾病，诊断和管理复杂。对于这些患者，尤其是那些重症患者，要求的不仅是治疗急性出血。
3. 改善血友病患者的健康和生活质量的重点包括：
 - 预防出血和关节损伤
 - 及时治疗出血
 - 管理并发症，包括：
 - 关节和肌肉损伤以及其它出血后遗症
 - 抑制物的产生
 - 经由血液制品传播的感染
 - 注意社会心理健康
3. 核心团队应包括以下成员：
 - 一名医疗主任（最好是儿科和/或成人血液科医生、或对止血有兴趣和专长的医生）
 - 一名护理协调员
 - 协调所需护理服务
 - 教育患者及其家属
 - 担任有突发问题或需要随访的患者的第一联系人
 - 能够评估患者并提供适宜的首要照护
 - 一名骨骼肌肉专家（职业治疗师、理疗师、骨科医生、风湿病医生）可以解决预防和治疗问题的；
 - 一名实验室专业人员
 - 一名社会心理专家（最好是社工或心理医生）熟识可用的社区资源。

综合关怀团队

1. 由多学科专业医疗人员组成的团队根据临床和全国性的治疗指南的公认方案（如有）提供协调性综合关怀，可最大限度满足血友病患者及其家庭的广泛需求。（第5级）[10-12]
2. 综合关怀团队拥有专长和经验尚具有多学科的特点，致力于患者及其家属的身体心理社会健康。
4. 根据血友病中心内部的可行性、受训人员的专长和机构服务内容的不同，团队成员承担的角色可能有所不同
5. 核心团队的所有成员都应该具有治疗出血性疾病的专业知识和经验、并且能让患者方便及时地找到他们。应随时可提供适当的急诊治疗。

6. 以下的支持资源是必要的：

- 可进行精准凝血因子检测和抑制物检测的凝血实验室。
- 必备的凝血因子浓缩剂（血浆制剂或重组制剂）、以及其他辅助止血药物，如去氨加压素 (DDAVP) 和氨甲环酸（如有）。
- 如果没有凝血因子浓缩剂，可得到安全的血液制品，如新鲜冰冻血浆 (FFP) 和冷沉淀。
- 如有需要，可提供固定和移动/支撑辅助器的模具和/或夹板。

7. 综合关怀团队还应包括或可提供以下人员：

- 慢性疼痛专家
- 牙医
- 遗传学专家
- 肝病专家
- 传染病专家
- 免疫学专家
- 妇科医生/产科医生
- 职业咨询师

8. 为确保在门诊人员变动情况下连续性的护理，需要成文的管理方案。

9. 综合关怀团队应该拥有为家庭成员提供支持的资源。这可能包括确定资源和战略，帮助应对：

- 日常生活的风险和问题，特别是出血管理方面的风险和问题
- 患者的改变相关于他们不同生长和发育阶段（尤其是青春期和老龄化）
- 教育和就业方面的问题
- 出生另一个患病儿童的风险和抉择

10. 综合关怀团队成员与患者/家属建立长期的关系可促使患者遵守医嘱。

综合关怀计划的功能

1. 为患者及其家庭提供或协调入院（即在医院住下来）和门诊（门诊就诊和其它就诊）护理和服务。
 - 至少每年一次由全部核心团队成员为患者看诊（儿童六个月一次），进行全面的血液、骨骼肌肉和社会心理评估，并制定、审核和完善个人综合管理计划。在就诊期间，也可推荐其他服务。（第 5 级）[13,14]
 - 应与患者一起制定管理计划，并向所有的治疗者和护理机构传达该计划。治疗者之间的沟通是重要的。
 - 在经常咨询综合关怀中心（特别是为居住地距离最近的血友病治疗中心很远的患者咨询）的情况下，小型医疗中心和私人医生可提供一些并发症的初级保健和管理。
2. 启动凝血因子浓缩剂的居家治疗、提供培训，并进行监督。
3. 教育患者、家人和其他照顾者，以确保患者的需求得到满足。
4. 收集有关出血部位、治疗类型和剂量、长期结果评估（尤其是关于骨骼肌肉功能的评估）、治疗产生的并发症以及外科手术治疗的数据。这些信息最好以计算机输入的方式记录，并应由指定人员按照保密法律和其他国家法规定期更新和维护。系统的数据收集将：
 - 方便审核血友病治疗中心提供的服务，协助改善保健服务。
 - 有助于告知资源的分配。
 - 促进中心之间在数据共享和发布方面的合作。
5. 如果可能，进行基础和临床研究。由于每个中心的患者数目可能有限，因此，最好与其他血友病中心合作进行临床研究。

1.4 健身和体力活动

1. 应鼓励进行体力活动，促进身体健康和正常的神经肌肉发育，注重肌肉力量的强化、协调性、身体素质、身体机能、健康的体重和自尊。（第 2 级）[15]

2. 血友病患者的骨密度可能会降低 [16,17]。

3. 对于骨骼肌肉功能障碍的患者，应鼓励患者在不妨碍关节健康的情况下进行负重运动，以促进形成和保持良好的骨密度。（第 3 级）[16]

4. 活动的选择需顺应个人的喜好/兴趣、能力、身体状况、当地习俗和资源。
5. 应鼓励进行非对抗性的运动，如游泳、散步、高尔夫球、羽毛球、射箭、自行车、赛艇、帆船、乒乓球。
6. 最好避免身体强烈对抗和碰撞的运动，如：足球、曲棍球、橄榄球、拳击、摔跤、以及高速运动，如：摩托车越野赛和滑雪，因为它们可能导致危及生命的伤害，除非患者对这些活动采取了良好的预防措施。
7. 相较那些可能缺乏保护设备和监管的无组织活动，更鼓励进行有组织的体育活动。
8. 在进行体力活动之前，患者应咨询骨骼肌肉专业人员，讨论活动是否合适、护具、预防治疗（因子和其它措施）以及需要的身体技能。当患者有任何问题或靶关节时，这一点尤为重要[18]。
9. 在活动中，特别是在不能提供凝血因子的地方，可用支具或夹板保护靶关节。（第4级）[19,20]
10. 出血后应逐步地开始恢复活动，从而最大限度地减少再次出血的机会。

1.5 辅助管理

1. 辅助治疗很重要，特别是在凝血因子浓缩剂数量有限或无法获取的地方，或可减少治疗产品的需要数量。
2. 急救措施：除了用凝血因子浓缩剂提高凝血因子水平（或对轻型A型血友病使用去氨加压素），保护（夹板）、休息、冰块、加压和抬高（PRICE）可作为肌肉和关节出血的辅助管理手段。
3. 物理治疗/康复治疗对于骨骼肌肉出血后的功能改善和恢复以及已患血友病性关节病的患者特别重要（参见第53页的“血友病的物理治疗原则”）。
4. 抗纤溶药（如氨甲环酸、氨基己酸）是粘膜出血及拔牙后出血有效的辅助治疗方法（参见第39页的“氨甲环酸”和第40页的“氨基己酸”）。
5. 对于急性出血后的关节炎症以及慢性关节炎使用某些COX-2抑制剂是明智的做法（参见第14页的“疼痛管理”）。

1.6 预防性因子替代疗法

1. 预防治疗即通过静脉注射因子浓缩剂以防止预期性出血的治疗。
2. 预防治疗的概念基于以下的观察：凝血因子水平 $>1\text{ IU/dl}$ 的中度血友病患者很少出现自发性出血并且关节功能得到了更好的保护[21-24]。
3. 预防治疗防止了出血和关节的损坏，是以维持正常骨骼肌肉功能为目标的治疗。（第2级）[24-29]
4. 虽然不能始终维持凝血因子水平在 1 IU/dl 以上，但凝血因子的预防性替代治疗已被证明是有效的。[26,29,30]
5. 尚不明确是否所有患者在进入成年期时还应继续预防治疗。尽管一些数据表明，部分青年人无需预防治疗也过得很好[31]，但是在提供明确的建议之前还需要进行更多的研究[32]。
6. 在反复出血，尤其是靶关节出血的患者中，可进行四至八周的短期的预防治疗来阻断出血这个恶性循环。这种治疗可以结合强化物理治疗或放射性滑膜切除术。（第3级）[33,34]
7. 预防治疗并不能使已有的关节损伤逆转，但降低出血频率，可能会减缓关节病变的进展并提高生活质量。

表 1-4 因子替代疗法方案的定义 [64]

方案	定义
出血事件的（“按需”）治疗	临床上明显出血时给予的治疗
持续的预防治疗 初级预防	在没有关节软骨病变文字记录的情况下规律的持续性*治疗，通过体格检查和/或影像学检查确定，并在出现第二次临床上明显的大关节出血和 3 岁**前开始
次级预防	规律的持续性*治疗，在有体格检查和影像学检查文字记录2次或 2 次以上大关节** 出血之后、关节病变发生之前开始
三级预防	规律的持续性*治疗，在有体格检查和受累关节 X 光片文字记录的关节病变发生后开始
阶段性（“定期”）预防。	为了防止出血而给予的治疗，治疗期每年不超过45 周

* 持续性的定义为试图每年治疗52周，基于这种考虑，一年中接受输注的频次至少为 45 周(85%)。

** 大关节=踝关节、膝关节、髋关节、肘关节和肩关节

8. 当前，在那些资源受限的国家进行的预防治疗是一种昂贵的治疗方法，只有在足量资源应用于血友病关怀时才可行。然而，它具有远期效益，因为它消减了后续损伤关节管理相关的高额费用并改善了生活质量。

9. 在资源受限的国家，给予高频低剂量的预防治疗或更为切实可行。

10. 为普及预防治疗，需要设计一些成本效益研究来决定最少用量。
- Utrecht 方案： 每剂 15-30 IU/kg，A 型血友病患者每周给药 3 次，B 型血友病每周两次。

2. 但是，即使在同一个国家人们遵循的预防方案也有很多种，最佳方案还有待确定。

3. 应根据年龄、静脉通路、出血表型、活动以及凝血因子浓缩剂的供应情况来尽可能制定个性化方案。

4. 针对较年幼儿童的一种治疗选择是开始进行每周一次的预防治疗，再根据出血和静脉通路情况逐步增加。

5. 最好在早上进行预防治疗以覆盖全天的活动。

6. 在进行具有较高伤害风险的活动前，建议给予预防性凝血因子浓缩剂。（第 4级）[18,34,35]

实施与给药方案

1. 目前应用的两种预防治疗方案都有长期统计数据：

 - Malmö 方案： 每剂 25-40 IU/kg，A 型血友病患者每周给药 3 次，B 型血友病每周两次。

1.7 家庭治疗

1. 在适当和可能的情况下，血友病患者应进行家庭治疗。

2. 家庭治疗可让患者立即获得凝血因子，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。（第 3 级）[36,37]
3. 生活质量的进一步改善包括更自由地旅游和参加体力活动、减少旷工以及更高的就业稳定性[38]。

4. 理想地家庭治疗是可使用存放在家用冰箱且容易配制的安全的凝血因子浓缩剂或其它冻干产品。

5. 家庭治疗必须由综合关怀团队密切监管，且只有在患者得到充分的教育和培训后才开始进行。（第3级）[36,37]
6. 教育应着重于血友病的一般知识；出血及常见并发症的识别；急救措施；剂量计算；凝血因子浓缩剂的配制、存放和使用；无菌技术；静脉穿刺的实施（或中央静脉导管的应用）；记录保存；针头/锐器的正确贮存和处置；以及血液溢出的处理。认证计划是有帮助的。
7. 患者或家长应保留出血记录（纸质或电子版），包括出血日期和部位、使用产品剂量和批号以及不良反应。
8. 应在随访时评估和检查穿刺技术和出血记录。
9. 家庭照护可起始于具有适宜静脉通路的幼儿，由较为主动且受训过的家人进行操作。大点的儿童以及青少年可以在家人的支持下学习自我注射。
10. 植入式静脉通路装置（Port-A-Cath输液港）可使穿刺简单易行，年幼的儿童实施预防治疗时或有需要。（第2级）[39,40]
11. 但是，需要权衡相关此装置的手术风险、局部感染、血栓形成与着手强化预防治疗的优势。（第2级）[41,42]
12. 静脉通路装置必须保持绝对洁净，并且在每次给药后充分冲管以防血凝块形成[41]。

1.8 监测健康状况和疾病转归

1. 至少每12个月一次进行定期标准化评价来对各位患者纵向评估，以能在早期发现新的或潜在的问题，来对治疗计划进行修改。（第3级）[14,26,43]
2. 每次严重出血后应由多学科的关注团队看诊患者。
3. 应评价以下事项，并审查和强化教育：
 - 静脉通路相关问题
 - 止血相关问题（出血记录）
 - 替代治疗产品的使用及其反应
 - 骨骼肌肉状态：通过关节和肌肉的临床评估、以及每年的放射学评估或规定方法确认的损伤和功能（参见第57页的“骨骼肌肉并发症”）
 - 输血传播性感染：常见的HIV、HCV和HBV、以及参考资料中提到的其它病毒（参见第65页的“输血传播性感染和感染相关的其它并发症”）
 - 抑制物的产生（参见第62页的“抑制物”）
 - 总体的社会心理状况
4. 有几种血友病特异性评分方法可用来评定关节损伤和功能，包括活动和参与性。这些方法包括：
 - 损害：
 - 临床：WFH 体格检查评分（又名Gilbert分数）、血友病关节健康评分（HJHS）
 - 放射学检查：Pettersson 评分、核磁共振和超声记分
 - 活动：血友病活动列表（HAL）、小儿血友病活动列表（PedHAL）、血友病功能独立评分（FISH）
 - 健康相关生活质量：（HaemoQol、加拿大血友病结果：儿童生活评估工具[CHO-KLAT]）
5. 如需了解更多关于功能和体格检查评分，请参阅WFH的评估工具汇总，网址：www.wfh.org/assessment_tools。

1.9 疼痛管理

1. 急性和慢性疼痛在血友病患者中很常见。充分评估疼痛的原因对于指导正确的管理至关重要。
3. 开始可静脉注射吗啡或其他麻醉性镇痛药，之后可口服阿片类药物，如曲马多、可待因、二氢可待因酮等。

静脉通路引起的疼痛

1. 一般情况下，不给予止痛药物。
2. 对于有些儿童，在静脉通路部位施用局部麻醉喷雾剂或乳剂可能有帮助。

关节或肌肉出血引起的疼痛

1. 在尽快给予凝血因子浓缩剂止血的同时，通常仍需要其它药物来控制疼痛（见表 1-5 血友病患者疼痛管理策略）。
2. 其他措施包括冰袋冷敷、固定、夹板和拐杖 [44]。

术后疼痛

1. 应避免肌内注射镇痛剂。
2. 应与麻醉医师协调管理术后疼痛。

4. 疼痛减轻时，可使用对乙酰氨基酚/醋氨酚。

慢性血友病性关节炎病导致的疼痛

1. 关节出血后没有采用凝血因子浓缩剂进行充分治疗的患者会出现慢性血友病性关节炎。
2. 治疗包括功能训练、适应训练和适当的镇痛，如表 1-5 血友病患者疼痛管理策略 所示。(第 2 级) [15,45]
3. COX-2 抑制剂在这种情形下作用更大。(第 2 级) [46,47]
4. 应避免使用其它非甾体抗炎药 (NSAID)。(第 2 级) [48]
5. 当疼痛导致残疾时，可能需要进行骨科手术。(第 5 级) [49]
6. 持续性疼痛患者应转诊给专业的疼痛管理团队。

表 1-5 血友病患者疼痛管理策略

1	对乙酰氨基酚/醋氨酚 如果无效 ↓
2	COX-2 抑制剂（如：塞来昔布、美洛昔康、尼美舒利等； 或者 对乙酰氨基酚/醋氨酚+可待因（3-4次/天） 或者 对乙酰氨基酚/醋氨酚+曲马多（3-4次/天）
3	吗啡： 使用缓释产品，避免快速释放药物。 如果快速释放产品的使用量超过每天4次，则增加缓释产品

注意事项：

- 如果因任何原因停用药物一段时间，已经使用并耐受高剂量麻醉药物的患者应以较低剂量重新开始使用这些药物，或在医生的指导下使用药效较弱的止痛药。
- 高血压和肾功能不全的患者应慎用 COX-2 抑制剂。

1.10 外科手术和有创操作

- 因一些与血友病相关的并发症或无关的疾病患者可能需要手术治疗。对血友病患者进行手术时，以下问题是最重要的：
- 与其他人相比，血友病患者的手术将需要与医疗团队进行额外的规划和交流。
- 需要手术的血友病患者最好在综合性血友病治疗中心进行管理或在咨询该中心的情况下进行管理。(第 3 级) [50,51]
- 麻醉师应当有治疗出血性疾病患者的经验。
- 对凝血因子水平可信的监测和抑制物测试需要实验室的大力支持。
- 术前评估应包括抑制物筛查和抑制物分析，特别是在替换因子的回收率大大低于预期时。(第 4 级) [52,53]
- 若有需要，手术应安排在一周的前几天和那天的早些时候，从而得到最佳的实验室和血库支持。
- 应有充足剂量的凝血因子浓缩剂可用于手术并确保手术后愈合和/或康复期间维持剂量的需要。
- 如果没有凝血因子浓缩剂，则需要血库提供充足的血浆制品。
- 凝血因子浓缩剂的剂量和持续时间段取决于所执行手术的类型（参见第 65页和第66页的表格）。
- 外科手术止血效果可根据国际血栓与止血协会科学和标准化技术委员会定义的标准判定（参见 表 1-6 外科手术操作中充分止血的定义 [64]）。
- 轻型血友病A患者以及首次接受强化因子替代疗法的患者面临抑制物产生的特定风险，应在手术后4-12周重新筛查。(第 4 级) [54]
- 也建议对手术后接受持续输注的非重度血友病 A患者密切监测抑制物 [55]。
- 在进行侵入性诊断操作之前（如腰椎穿刺、动脉血气测定或任何内窥镜活检），有必要输注凝血因子浓缩物/止血剂。

表 1-6 外科手术操作中充分止血的定义 [64]

极佳	术中和术后失血与非血友病患者相似（10% 以内）。 - 不需要额外（计划外）剂量的FVIII/FIX/旁路制剂，以及 - 需要输注的血液成分类似于非血友病患者
良好	术中和/或术后失血量略有增加，超过对非血友病患者的预期（预期的 10-25%），但该差异经相关外科医生/麻醉师判定为无临床意义。 - 不需要额外（计划外）剂量的FVIII/FIX/旁路制剂，以及 - 需要输注的血液成分类似于非血友病患者
尚可	术中和/或术后失血有增加，超过对非血友病患者的预期（25-50%），并且需要额外治疗。 - 需要额外（计划外）剂量的FVIII/FIX/旁路制剂，或 - 预计输血要求的血液成分增加（2 倍以内）
差/无	术中和/或术后失血显著增加，大大超过对非血友病患者的预期（>50%），需要干预，除血友病因素外无法用其它手术/医疗问题解释。 - 出血而导致意外的低血压或意外转至ICU，或 - 预计输血要求的血液成分大幅增加（> 2 倍）

注意事项：

- 除了手术过程中估计的失血量，还可使用术前和术后血红蛋白水平以及袋装的红血细胞输注量的数据（如果相关）来估计手术失血量。
- 手术止血应由相关外科医生和/或麻醉师进行评估，并且应在术后72小时内完成记录。
- 手术可分为大手术或小手术。大手术的定义为连续 5 天以上需要止血支持的手术。

1.11 牙科护理和管理

1. 对血友病患者而言，至关重要是通过保持良好的口腔卫生来预防易引起牙龈出血的牙周疾病和龋齿 [56]。
2. 从宝宝开始长出牙齿时应开始进行定期的牙科检查。
3. 每天应该用中等质地的牙刷刷牙两次，以消除菌斑堆积。
4. 应尽可能使用牙线或牙间隙刷。
5. 在供水中不含天然氟化物的地区，应使用含氟牙膏。也可开具氟化物补充剂（如适用）。
6. 对于年龄在10-14岁之间的所有患者，应考虑牙齿矫正评估，以确定是否存在与牙齿过度拥挤相关的任何问题，这种情况不治疗的话可能导致牙周疾病。
7. 牙外科医生和血友病团队之间的紧密联系对于提供综合牙科照理是必不可少的。
8. 充分利用牙科医生的技术治疗可在局麻下安全进行。浸润、内乳头和韧带内注射通常在有凝血因子保障的情况下（20-40%）进行，但对于那些经验丰富的人来说，无需凝血因子保障即可进行这些注射操作。（第4级）[57,58]
9. 在下牙槽神经阻滞或含浸润麻醉前可能需要血友病部门的治疗。
10. 在口腔内进行拔牙或外科手术时应配备止血管理计划，并咨询血液病医生。（第3级）[51]
11. 氨甲环酸或ε-氨基己酸（EACA）通常在牙科手术后使用，用于减少对替代疗法的需要。（第4级）[59,60]
12. 仅在临床上需要时开具口服抗生素。
13. 只要可能，拔牙后也可采用局部止血措施。典型的产品包括氧化纤维素和纤维蛋白胶。
14. 拔牙后，应建议患者避免食用热的食物和饮料，直至感觉恢复正常。应避免吸烟，因为这可能导致愈合问题。从治疗后的第二天开始，应定期用温盐水漱口（一杯温水放一茶匙盐），持续5至7天，或直至口腔痊愈。
15. 牙科手术后长时间出血和/或言语、吞咽或呼吸困难时，应立即向血液科医生/牙科医生报告。
16. 必须避免使用非甾体抗炎药物（NSAID）和阿司匹林。
17. 每6小时一次服用适当剂量的对乙酰氨基酚/醋氨酚，使用两到三天，将有助于防止拔牙后的疼痛。
18. 血源性感染的存在不应影响牙科治疗。
19. 对有FVIII或FIX抑制物的患者进行牙科手术时需要仔细规划预防出血 [61]。

参考文献

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
2. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.

7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.
9. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.
13. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf (Accessed September 4, 2011).
14. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
15. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.
17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
24. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.

34. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents—compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socioeconomic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.
39. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.
40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.
44. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.
55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
56. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185-8.

59. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
61. Brewer A. *Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX*. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.
63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

2 特殊的管理问题

2.1 携带者

1. 血友病是一种X-染色体连锁的疾病，其典型特点是男性发病，女性携带。
2. 肯定携带者包括：
 - 血友病患者的女儿
 - 一个儿子患有血友病的母亲，且其至少有一个家庭成员患血友病
 - 一个儿子患有血友病的母亲，且其有一个家庭成员是已知的血友病基因携带者
 - 两个或两个以上儿子患有血友病的母亲
3. 血友病携带者的预计平均凝血因子水平是健康人群凝血因子水平的50% [1,2]。
4. 大多数携带者没有症状。
5. 凝血因子水平为正常人凝血因子水平40-60%的携带者可能有更易于出血的倾向[3]。
6. 有些携带者的凝血因子水平可能在血友病范围之内，多数处于轻度范畴，但极少数携带者由于极度失活现象，其凝血因子可以在中型或者重型患者范围内。(参见表1-1)
7. 凝血因子水平在血友病范围的携带者可以出现与凝血因子缺乏程度相当的出血表现，特别是创伤和手术后[3]。
8. 凝血因子水平很低的女性携带者，常表现为月经过多和医疗干预后发生出血症状[3]。
9. 应将凝血因子水平低的携带者视为适当程度的血友病患者，并给予相应的治疗。
10. 避孕药和抗纤溶药对控制月经过多症状常常是有效的。
11. 怀孕时FVIII 水平显著增加。然而，FIX通常却没有明显变化 [4]。
12. 血友病患者的直系女性亲属（母亲、姐妹、女儿）应该进行凝血因子水平检测，尤其是在进行任何侵入性干预、生育之前，或者出现症状时。（第3级）[3,5]

2.2 基因检测/基因咨询及产前诊断

1. 在具备条件和可能的情况下，应该对血友病患者有风险的女性家庭成员的携带者状况进行基因检测，以便于进行基因咨询和产前诊断（如果家人要求）。（第4级）[6]
2. 确定在某个特定家庭中引发血友病的特殊基因突变的DNA突变分析，在技术上变得更加容易，采用得也更加广泛。这有利于携带者的识别和男性胎儿的产前诊断。
3. 基因咨询是帮助血友病患者、携带者及其家庭成员在更加知情的情况下做出选择的关键因素。
4. 产前诊断通常在由于发现胎儿受到影响而决定终止妊娠时进行。然而，为了帮助家庭准备和安排分娩，也可做产前诊断。对受到影响的胎儿，应尽量避免采用助产的方式分娩。
5. 怀孕7-9周后，可用母亲血浆/血清中的Y染色体特异性PCR识别胎儿性别[7,8]，或者在怀孕11周以后采用超声波检查法识别胎儿性别[9]。
6. 绒毛膜绒毛取样（CVS）或者活检是产前诊断的主要方法，最好在怀孕的9-14周内进行。更早实施活检可能会引起并发症，包括胎儿肢体异常。（第1级）[10-13]。
7. 羊水诊断可在怀孕的15-17周内进行[11]。
8. 重要的是了解和遵守疾病诊断所在国家的相关法律。
9. 对于凝血因子水平低（ $< 50 \text{ IU/dl}$ ）的携带者，需要进行止血支持治疗，以防止在产前诊断过程中孕妇出血。
10. 所有产前诊断使用的侵入性方法都会引起胎儿和母亲出血。如果母亲是RhD阴性血型的话，可输注抗D免疫球蛋白。（第3级）[14]
11. 着床前基因诊断可以选择将没有发生特殊突变的胚胎植入子宫[15]。

2.3 确诊或疑诊血友病婴儿的分娩

1. 通常在妊娠的4至6个月和最后3个月中FVIII水平可升高到正常范围，所以在妊娠最后3个月中应对携带者的FVIII水平进行检测，以便能向孕妇通知分娩时需对凝血因子水平进行调整的决定。（第3级）[4]
2. 对凝血因子水平很低（ $< 50 \text{ IU/dl}$ ）的携带者而言，在对其进行手术或侵入性操作（包括分娩）时，有必要进行凝血因子替代治疗。（第3级）[4]
3. 是否需要凝血因子替代治疗必须在婴儿出生前期做好规划。
4. 对怀有正常胎儿的携带者，其分娩方式应根据产科指征来确定。
5. 在分娩确诊或疑诊血友病婴儿时，无论是阴道分娩还是剖腹生产，均应进行无损伤操作，以降低产妇产后出血的风险。（第3级）[4]
6. 阴道分娩时，应避免使用产钳和真空吸引操作，也应避免对胎儿进行侵入性操作，如胎儿头皮血取样和使用胎儿头皮电极[16]。

2.4 接种疫苗

1. 患有出血障碍的病人必须接种疫苗，但最好是皮下接种，而不是肌肉或皮内接种，除非注入凝血因子浓缩剂进行了保护。（第4级）[17]
2. 如果进行肌肉注射：
 - 最好在凝血因子替代治疗后马上进行。
 - 注射前，先用冰袋对注射部分冷敷5分钟。
 - 应该使用已有的最小尺寸针头（通常为25-27gauge）。
 - 应该在注射部位按压至少5分钟[18]。
3. 感染HIV的患者应该避免接种活病毒疫苗（例如口服脊髓灰质炎疫苗、MMR）
4. 感染HIV的血友病患者应该接受肺炎球菌疫苗，且每年接种流感病毒疫苗。
5. 对所有血友病患者而言，甲型和乙型肝炎的免疫都很重要的。这些免疫对感染HIV的人可能无效。（第4级）[19,20]

2.5 社会心理问题

1. 应该对患者及其家庭成员提供心理和社会援助[21,22]
2. 患上血友病也是一种财务负担，使正常生活的多方面受到限制[23]。
3. 社会工作者和/或综合关怀团队成员应该：
 - 以患者/家长能够明白的形式，提供与血友病相关的生理、心理、情感和经济方面尽可能多的信息。
 - 在疾病关怀的各方面做到公开、坦诚。
 - 允许患者/家长表达和克服情感问题，并允许他们提出各种问题。耐心为他们提供关怀服务和援助。
 - 应该和患病儿童交谈，而不是只和其父母交谈。如果患儿得到适当的沟通和教育，他们往往能够很好地理解他们的疾病并积极配合医生的治疗。
- 提醒家长不要忽略了患儿健康的兄弟姐妹。
 - 能够发现患者疲劳和抑郁的警示迹象，这些都是慢性疾病患者常见的症状。并提供应对的建议。
 - 意识到文化背景可能会影响到患者对疾病的看法。
 - 鼓励患者在家中和工作场所参加各种有益和休闲的活动。
 - 和患者所在组织协作，支持对血友病的关怀，并为患者的家庭成员及社区成员提供教育。
 - 在没有社会工作者的地方，争取当地团体和组织的协助。

2.6 性生活

1. 血友病患者可以拥有正常的性生活[24]。
2. 性交活动有时可能会引起肌肉出血（例如髂腰肌出血）。
3. 血友病并发症可能会伴有性功能障碍，包括缺乏性欲或者阳痿。
4. 疼痛或者害怕疼痛可能会影响性欲，血友病性关节炎病可能会限制到正常性生活。
5. 慢性HCV和HIV感染、与年龄有关的疾病如高血压和糖尿病以及某些药物也会影响到性生活。
6. 某些情况下，口服磷酸二酯酶-5抑制物（昔多芬、他达拉非）可能有所帮助。这些药物可以适度抑制体外血小板聚集，可能会引起鼻充血而出现鼻出血现象。

2.7 老年血友病患者

1. 老年血友病患者会不可避免地受到与年龄有关的疾病侵袭[24,25]。
2. 老年血友病患者的共患疾病应该得到适当管理，因为它们可能会加重与血友病相关的各种问题，影响到患者的生理和心理健康，从而影响到他们的生活质量。

骨质疏松症

1. 血友病患者的骨矿物质密度（BMD）有所下降[26,27]。
2. 由于关节病、关节活动能力丧失以及肌肉萎缩等情况的加重而导致行动不便，都与患者较低的骨矿物质密度有关[27]。
3. 如果关节的健康情况允许，应该鼓励患者参加一些负重活动（适宜的运动），这些活动有益于身体具有并维持良好的骨密度。
4. 钙和维生素D补充物也同样很重要，并可能需要采用二磷酸盐药物疗法。在开始实施二磷酸盐治疗之前，需要先进行牙科评估[28,29]。

肥胖症

1. 身体超重[体重指数（BMI）25-30 kg/m²]和肥胖症（BMI > 30kg/m²）的人口比例在增加[30]。
2. 缺乏活动可能是体重增加的原因。
3. 体重指数（BMI）高与下列因素有关：
 - 活动程度明显受限（ROM）[31]
 - 关节疼痛加剧
 - 形成靶关节的风险增加[32]
 - 糖尿病、动脉硬化和心血管疾病风险增加，而这些疾病会使病痛关节进一步恶化。
4. 应该建议定期体力活动。
5. 如果身体功能限制影响了日常活动，熟悉血友病的物理治疗师可建议适当的替代活动。
6. 有些情况下需要听取营养师的建议。

高血压

1. 平均血压值较高的血友病患者，患高血压的可能性比正常人高一倍，所以比普通人群服用更多抗高血压药物[33,34]。
2. 鉴于有更大的出血风险，应对患有高血压的血友病患者进行适当治疗，并定期检测血压。
3. 当不存在其它心血管风险因素时，应维持收缩压 ≤140 mmHg 和舒张压 ≤90 mmHg。

糖尿病

1. 对血友病患者的糖尿病患病情况，尚无很好的文献记录，但人们注意到在轻型血友病患者中，有较高的糖尿病患病率[35]。
2. 应该每年对老年血友病患者（尤其是体重过高的老年患者）进行血糖检测。
3. 如果需要进行胰岛素治疗，应采用皮下注射法，以避免发生出血并发症。（第5级）[24]

高胆固醇血症

1. 血友病患者的平均胆固醇水平低于一般人群的胆固醇水平[36]。
2. 对有心血管疾病风险的老年血友病患者，应该检测其低密度脂蛋白胆固醇水平（总胆固醇、高密度和低密度脂蛋白分数）。
3. 如果胆固醇水平高，表明需要进行治疗。通常规定，总胆固醇/高密度脂蛋白（HDL）的比率不应高于8。

心血管疾病

1. 血友病患者死于缺血性心血管疾病的风险似乎较低，但由这种因素引起的死亡人数在增加[34,37,38]。
2. 人们发现发生心肌梗塞和从前使用过凝血因子浓缩物之间可能有关联[39,40]。

3. 有心血管疾病的血友病患者应该咨询心脏病医生，并接受适合个人情况的常规护理[41,42]。
4. 对急性冠状动脉综合症需要进行下列心脏介入性治疗（PCI）：
 - 在心脏介入性治疗（PCI）之前以及治疗之后48小时内，需要用凝血因子浓缩物进行适当纠正。（第4级）[40,41,43]
 - 应该避免高凝血因子水平，以预防闭塞性血栓。在完整的纠正过程中：
 - 可依照心脏病治疗标准规程使用肝素。
 - 可使用用于带支架PCI治疗中的糖蛋白IIb/IIIa 抑制物（阿昔单抗、替罗非班）。
 - 如果介入点经桡动脉在技术上可行，则最好选用桡动脉介入而不是股动脉，以尽可能减少腹膜后出血或腹股沟出血。（第4级）[40,41,43]
 - 在实施双重抗血小板疗法期间，应该使用凝血因子浓缩物，通常约为2周，目标低谷水平为30 IU/dl [41]。

- 对重型血友病患者，不建议长期服用阿司匹林。尽管数据尚不充分，阿司匹林可用于进行定期强化预防治疗患者 [41]。

社会心理影响

1. 在老年患者中，行走不便、关节病引起的疼痛，可能会影响生活质量，并造成自理能力的丧失[44]。
2. 由于对年轻时与血友病相关的负面经历（例如住院）的记忆，可能使患者需要面对意想不到的情感问题。
3. 为了适应家庭或工作环境，需要使用适当的止痛药物，以改善患者的生活质量，并保持独立生活能力。
4. 社会工作者、血友病护士、医生和/或心理咨询专家应为患者提供积极的社会心理方面的帮助。

2.8 血管性血友病及罕见出血性疾病

1. 世界血友病联盟（WFH）致力于为遗传性出血性疾病患者、家庭及临床医生提供信息和帮助。许多这样的患者都在血友病治疗中心接受护理。
2. 这些指南旨在服务于血友病的治疗。最近一些涉及血管性血友病（VWD）及罕见出血性疾病诊断原则方面的出版物有：
 - 《血管性血友病的处理：一份来自英国血友病中心医生组织的指南》《血友病》2004年；10(3):218.231。(Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10(3):218.231.)
 - 《血管性血友病的诊断、评估及处理》美国卫生部、美国国家心脏、肺和血液研究所、国立卫生研究院出版号08-5832, 2007年12月。www.nhlbi.nih.gov。(The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no. 08-5832, December 2007. www.nhlbi.nih.gov)
 - 《血管性血友病：一本给初级保健医师写的入门书》David Lillicrap 和 Paula James, 世界血友病联盟 血友病治疗专著第47号，2009年1月。www.wfh.org。(Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph No 47, January 2009. www.wfh.org)
 - 《罕见出血性疾病》Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U 等. 《血友病》2006年6月；12 Suppl: 137-42。(Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U et al. *Haemophilia* 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42.)
 - 《罕见凝血缺陷》Paula Bolton-Maggs, 世界血友病联盟 血友病治疗专著第39号，2006年4月。www.wfh.org。(The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton-Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia No 39, April 2006. www.wfh.org)

参考文献

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Lijdt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfrevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha foeto protein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.
22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Franssen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.

29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-63.
42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3): 8-12.

3 实验室诊断

1. 正确的诊断是确保患者能获得适宜治疗的关键。不同的出血性疾病可能具有非常相似的症状。
2. 只有通过全面和准确的实验室检测服务，才能做出正确的诊断。准确的诊断依靠的是实验室下列严格的标准和规程，具体要求如下：
 - 凝血实验室检测的专业知识和技能
 - 使用正确的仪器设备和试剂
 - 质量控制和保证
3. 有关筛查试验和凝血因子测定技术和特殊说明方面的详细信息，请参考世界血友病联盟出版的《血友病和其它出血性疾病诊断：实验室手册，第二版》[1]。

3.1 凝血实验室检测的专业知识和技能

诊断原则

1. 理解血友病的临床特性及临床诊断的适当性。
2. 利用筛查试验，找出潜在的出血原因。例如，血小板数量、出血时间（BT），或其它血小板功能筛查试验、凝血酶原时间（PT）、部分活化的凝血酶原时间（APTT）。
3. 依靠凝血因子分析和其它特殊调查确定诊断。

技术方面

采集血样前患者的准备

1. 虽然血液中过多的油脂可能会影响某些自动分析仪，但对调查可能的出血性疾病而采集血样之前，通常不必禁食。
2. 应告知患者不要服用影响检测结果的药物，如阿司匹林，它会严重影响血小板功能，延长出血时间。
3. 患者在静脉穿刺之前应避免剧烈运动。
4. 如果患者在采集血样过程中特别紧张，会使FVIII和血管性血友病因子（von Willebrand factor）水平暂时升高。

采集血样

1. 应该按照标准指南采集血样 [2]。
2. 最好在实验室附近采集血样，以确保快速送检。
3. 血样应在采集后4小时内检测。
4. 血样的保存条件会影响检测结果。如果温度较高 ($>25^{\circ}\text{C}$)，FVIII的活性会随着时间丧失，而当血样保存在低温 ($2-8^{\circ}\text{C}$) 下时，会导致低温活化。所以，血样应尽可能保持在 20°C 至 25°C 之间，但不得超过4小时。
5. 静脉穿刺必须保证无菌、清洁，在扎上止血带1分钟内，静脉淤滞之前采血完毕。
6. 应将血样采集到塑料注射器或真空采血系统中。成人用 19-21 gauge 的针头，儿童则用22-23 gauge的针头。通过外周静脉导管或非肝素化中心静脉导管采血，可成功用于许多止血检测。
7. 不要用取自留置导管中的血液做凝血试验。
8. 应避免血样起泡沫。有必要将最初采集的2毫升血样舍弃不用。
9. 血样应该采集到含柠檬酸盐的试管中[内含 $0.105\text{M} - 0.109\text{M}$ (浓度3.2%) 二水柠檬酸钠化合物]，保持血液和柠檬酸盐的比率为9:1。如果试管中液体体积小于目标体积的80%，会对测试结果产生不利影响。不再推荐使用3.8%这种较高浓度的柠檬酸三钠溶液。
10. 采血后应立即徐缓地将试管反复倒转，使血样和柠檬酸盐溶液混匀。
11. 假如血样无法在采集后4小时内检测，可将贫血小板血浆在 -30°C 条件下冷冻并保存数周，或者可在 -70°C 下保存长达6个月[3]。通常不宜在 -20°C 下保存。
12. 冷冻血样必须在 37°C 下快速解冻4至5分钟，以避免形成冷沉淀。

贫血小板血浆(PPP)的制备

1. 贫血小板血浆 (PPP) 应该按照标准指南要求制备[2]。

2. 贫血小板血浆是在室温下（不是冷冻状态）将至少 1700g 血样离心10分钟制备。
3. 检测前贫血小板血浆可保存在室温下 ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) 。
4. 不应该对在采集血样过程中发生溶血反应的血浆进行分析。

终点监测

1. 目前许多实验室都拥有某种形式的半自动或全自动凝血分析仪。用手动技术精确判断凝血测试终点则需要相当专业的技能，尤其是凝血时间延长或者纤维蛋白原浓度低，并且凝血块稀薄而脆弱的时候。
2. 手动测试时，在观察凝血过程中应该每5秒钟将试管以大约 90° 角倾斜3次。倾斜时应该让试管浸在 37°C 的水浴中。

筛查试验

1. 血小板数量、出血时间 (BT)、凝血酶原时间 (PT)、部分活化的凝血酶原时间 (APTT) 等指标可用于筛查怀疑有出血性疾病的患者[4]。
2. 出血时间缺乏灵敏性和专一性，而且倾向于出现与性能相关的误差。所以，如有可能，最好采取血小板功能的其它测试例如血小板聚集法 [5,6]。
3. 以这些测试结果为基础，可以初步确定出血性疾病的种类，以便指导后续分析（参见下面的表 3-1）
4. 对于那些与出血倾向有关联的轻度出血性疾病，包括一些血小板功能缺陷、FXIII 因子缺陷和有血纤维蛋白溶解缺陷的患者，这些筛查试验不能检测出异常。

纠正试验

1. 用正常血浆 (PNP) 来进行纠正或混合研究，有助于确定延长的凝血时间是否是由于凝血因子缺乏或循环中抑制物的抗凝作用造成的。如果不能做因子分析，可用缺乏FVIII/FIX的血浆做纠正试验，来确定是否为FVIII/FIX缺乏。

表3-1 筛查试验

可能的诊断	凝血酶原时间 (PT)	部分活化的凝血酶原时间 (APTT)*	出血时间 (BT)	血小板数量
正常	正常	正常	正常	正常
血友病A或B **	正常	延长*	正常	正常
血管性血友病 (VWD)	正常	正常或延长*	正常或延长	正常或减少
血小板缺陷	正常	正常	正常或延长	正常或减少

*部分活化的凝血酶原时间 (APTT) 的测试结果十分依赖实验室采用的分析方法。

** 当存在FXI、FXII、激肽释放酶原或大分子量激肽原时，会出现同样的模式。

因子分析

1. 下列情况需要做因子分析：

- 确定诊断
- 监测治疗
 - 通过测试输注凝血因子前后的水平，使实验室监测凝血因子浓度成为可能。
 - 因子水平若低于预期的恢复水平，以及/或者输注凝血因子的半衰期缩短，可能说明有抑制物存在。
- 测试冷沉淀的质量
 - 检查FVIII在冷沉淀中的浓度，作为这种产品质量控制的一部分，很有帮助。

2. 血友病携带者的表型检测缺乏敏感性和专一性。某些肯定的携带者可能会有正常的 FVIII:C/VWF:Ag 比率。而基因型检测法是一种更精确测定携带者的方法，所以值得推荐。

3. 基于部分活化的凝血酶原时间 (APTT) 的一步分析法是最普遍使用的技术。下列是一些重要的分析特性：

- 有FVIII和FIX缺陷的血浆也必定十分缺乏FVIII和FIX因子，例如含量 < 1 IU/dl，但含有正常水平的其它凝血因子。
- 无论是商品或者本地制备的参考/校正血浆，必须采取国际单位进行校正（即参照某种适当的世界卫生组织国际标准）
- 对于有效分析，需要至少三种不同稀释度的参考血浆和检测样本。
- 使用一种稀释度的检测样本，测试精度明显降低，在测定某些抑制物的存在时会得出很不准确的结果。

- 当分析来自中型或重型血友病患者的检测样本时，可能需要一条延长的或另外的校正曲线。如果不进行额外的校正血浆稀释度分析而仅靠外推法来延长校正曲线的做法是不能接受的。
- 当采用一步分析法诊断时，有些病例从遗传学角度确认的轻型血友病患者具有正常的FVIII活性，但在进行染色体和二步凝血分析时，活性降低。有时也会出现相反的情况。这就意味着需要采取一种以上的FVIII分析法来检测所有类型的轻型血友病A患者[7,8]。

抑制物检测

1. 当部分活化的凝血酶原时间 (APTT) 变长，且不能通过将患者血浆和正常血浆 (PNP) 混合而加以完全纠正时，即应考虑到可能存在某种形式的抑制物。
2. 最常遭遇的止血功能抑制物是狼疮抗凝物 (LA)，它不针对某些特定的凝血因子，因此应该予以清除。
3. 被检测血浆和正常血浆混合物的APTT测试结果可能难以解释，尤其是当获得性血友病中存在某种潜在特异抗-FVIII抗体时，初始可能存在一个完全纠正的APTT值时。
4. 大多数血友病患者替代治疗后产生的FVIII抑制物显示出特征模式：某个患者血浆和正常血浆混合物的APTT是居间的，例如介于两种物质的APTT之间，而且当混合物在37°C下孵育1-2小时，其APTT会进一步延长。

5. 确认某种直接针对特殊凝血因子的抑制物，需要采用特殊的抑制物分析法。
6. 与经典的Bethesda分析法相比，改良的Nijmegen分析法对FVIII因子分析能获得更好地专一性和灵敏度。（第1级）[9,10]
7. 检测步骤如下：
 - 将经过缓冲的正常血浆（提供FVIII）与患者血浆混合后，在37°C下孵育。
 - 2小时后，通过比较在由缓冲PNP和FVIII缺乏血浆组成的对照混合物（和患者血浆混合物在同样条件下孵育）中的FVIII，测出残余FVIII。
 - 采用假定100%残余FVIII=0BU/ml抑制物，50%残余FVIII=1.0BU/ml抑制物（这是国际上认可的确定抑制物活性的转换方式）而建立的残余FVIII和抑制物之间相互转换的

半对数曲线，将残余FVIII转换为抑制物单位。

- 当残余FVIII活性<25%时，必须在稀释后重新检测患者的血浆，以免低估了抑制物的效力。
- 抑制物滴度 ≥ 0.6 BU/ml，被视为临床表现明显[11]。

人员培训

1. 即便是最简单的凝血筛查试验都具有复杂的特性。
2. 对凝血试验有兴趣的实验室科学家/技术人员必须对各种测试有深刻理解，以便能获取精确的结果。
3. 在有些情况下，拥有受到过进一步培训的实验室科学家/技术人员是非常受益的。

3.2 使用正确的仪器设备和试剂

1. 仪器设备和试剂是任何实验室不可缺少的工具。以下是进行实验室精确测试所必需的工具。

仪器设备

1. 一套 37°C $\pm$ 0.5°C 的水浴箱。
2. 水浴附近具有良好的照明光源，以便准确地观察血凝块的形成。
3. 计时用的秒表。
4. 可准确和精确量取0.1 ml和0.2ml体积的自动移液管（固定或可变体积）。
5. 洁净的钠玻璃试管 (7.5 cm $\times$ 1.2 cm)，用于凝血测试。应该尽可能避免重复使用一次性的玻璃器皿，除非能够证明如此操作测试结果不会受到影响。不得重复使用凝血分析仪中用过的塑料器皿。
6. 目前市场上提供大量半自动和全自动血凝度计，且数量日益增加。这些仪器设备具有下列优势：
 - 终点读取精确。
 - 测试精度改善。

- 具备进行多项凝血分析的能力。
- 降低了观察误差（反应终点通常用机电或者光电方法检测）。
- 采用聚苯乙烯（透明）试管替代玻璃试管。

7. 所有仪器设备需要进行妥善保养，保持良好的工作状态。
 - 购买仪器设备时，应该首先考虑产品能得到专家的定期保养。
 - 应该检查移液管，确保能精确量取和转移样本/试剂。
 - 应该定期检查水浴、冰箱和冷冻柜的温度。
8. 如果能够严格遵守良好实验室操作规程，使用基本的仪器设备和操作技术是能够获得准确的结果的。这些技能也能适应自动化程度更高的新技术。

血凝度计的选择

1. 许多血凝分析仪是仪器和试剂一起以成套方式提供的，这两部分都会影响到测试结果。在评价和挑选一套测试系统时，需要考虑到这个因素。其它需要考虑的重要问题有：

- 实验室内要进行的测试种类、工作量以及工作流程
 - 操作要求（电源、空间、湿度、温度等）
 - 保养服务要求和故障反应时间
 - 测试能力和检测项目
 - 成本
 - 混合使用来自其它厂家试剂的能力
 - 用户可编程测试
 - 主要分析程序和任何备选方法之间的相似性
 - 血样试管和当地使用的血浆储存容器之间的可比性
 - 安全性评估（机械、电气、微生物方面）
 - 适当的培训机会
2. 需要有关检测系统性能特点的信息，可从不同的资源获得，包括出版的文献、制造商的数据资料，但可能也需要某种形式的地方评估。需要考虑的方面有：
 - 对筛查试验，测试精度目标为变异系数（CV）小于3%；对因子分析，则小于5%。
 - 携带污染
 - 干扰物质
 - 试剂在分析仪器上的稳定性
 - 和其它方法的可比性
 - 样本识别
 3. 参考发表的大量有关评价凝血分析仪的指南和建议 [12,13]。

试剂

1. 确保使用某种选定试剂的连续性是一种很好的做法，同时也应注意各个批次的连续性和长时间的保质期。如有可能，也可以要求供应商为实验室把同一批号产品成批留用。
2. 除非出现供货问题或者结果出现疑问，否则不建议改变材料来源。不同品牌可能具有完全不同的敏感性，所以不宜同时使用。
3. 必须遵守试剂附带的说明。
4. 应特别注意试剂的稳定性。一旦试剂经过重组或在每日使用解冻后，可能会随着时间变质，取决于保存和使用条件。
5. 一旦确定了某种试验和所使用的试剂，应该限定正常/参考值范围，还必须考虑当地的使用条件。

3.3 质量保证

1. 质量保证（QA）是一个概括性的词汇，描述的是为确保实验室测试及报告的可靠性而采取的全部措施。
2. QA涵盖诊断过程的所有方面，即从采集血样、分离、分析以及内部质量控制直至提交结果报告并确保将其送达临床医生。
3. 每个相关人员都有责任确保正确地遵守各项操作规程。
2. 采取各项IQC措施是为了保证实验室调查结果足够可靠，以协助临床决策、监测治疗和诊断止血异常。
3. 在识别某项特殊技术的精确程度方面，IQC尤其有用。
4. 对血友病筛查试验，应该定期包括正常和异常血浆样本。所有批次的检测中，至少应包括一个等级的IQC样本。

内部质量控制 (IQC)

1. 内部质量控制（IQC）旨在确定某一段时间内，是否始终如一地采用着一系列的技术和规程。

外部质量评估 (EQA)

1. 强烈建议实验室参加一项外部质量评估计划 (EQAS), 以审核内部质量控制（IQC）系统的有效性。

2. EQAS可帮助确定不同实验室测试结果之间的一致性。
3. 参加这种计划有助于建立实验室和用户之间的相互信任。
4. 世界血友病联盟（WFH）开展的IEQAS计划，旨在专门满足全球血友病质量中心的需要。该计划包括诊断和处理出血性疾病的相关分析。这项计划由世界血友病联盟和地处英国谢菲尔德的英国国家凝血外部质量评估服务署联合管理，可向WFH索取详细资料[14]。
5. 我们也提供其它一些国家和国际质量评估计划的有关信息。
6. 一个实验室为了取得高水平的测试可靠性，并能成功地参与外部质量评估计划(EQAS)，必须能获取各种适当的试剂，拥有必要的技术以及适当数量经过充分培训的人员。

参考文献

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline—Fifth edition. CLSI H21-A5, Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
3. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):229-36.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline—Second edition. CLSI H47-A2 Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
5. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 1995 Mar;15(1):1-38.
6. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood* 1992 May 1;79(9):2495-7.
7. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, et al. Familial discrepancy between one stage and 2 stage factor VIII assay methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994;87(4):846-8.
8. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic FVIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie* 2010;30(4):207-11.
9. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
10. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):752-9.
11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers: Approved Guideline. CLSI document H57-A, Vol.28 No.4. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008c.
13. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, et al. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol* 2006;12(1):32-8.
14. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, et al. Laboratory Performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009;15(1):571-7.

4 止血剂

4.1 凝血因子浓缩物

1. 世界血友病联盟(WFH)强烈推荐使用经过病毒灭活的血浆来源或重组浓缩物治疗血友病和其它遗传性出血疾病，而不使用冷沉淀或新鲜冰冻血浆。（第5级）[1,2]
2. WFH出版的《凝血因子浓缩物评估指南》是一部综合性的资料，评述了影响血浆来源产品的质量、安全、许可证以及进行评估的各种因素，还涉及到选择治疗血友病适当产品的重要原则[2]。
3. WFH还出版和定期更新了《凝血因子浓缩物登记》一书，列出了目前所有可提供的产品以及它们的制备细节[3]。
4. WFH在任何血浆来源浓缩物选择方面没有倾向性。必须依据当地的标准来选择这些产品种类。
5. 当前依据良好生产操作规程（GMP）制造的血浆来源的浓缩物产品，对脂质包膜病毒如HIV和HCV，具有很好的安全纪录。
6. 产品安全是下列几方面努力的结果：
 - 加强对献血者的选择（排除高危献血者）
 - 加强对血液的筛查，包括核酸检测（NAT）
 - 处理过程中，病毒灭活和/或病毒去除步骤的方法和数量。
7. 血浆来源制品有引起朊病毒病的风险。目前没有

检查Creutzfeldt-Jakob 病变异型（vCJD）的可靠筛选方法，也没有建立灭活这种vCJD朊病毒的生产步骤，目前这个问题是通过排除来自认为有风险的献血者的血浆来解决的。随着这个领域中新的信息的增加，那些在为血友病患者选择凝血因子浓缩物方面做决策的人士，有必要不断了解当前的科学建议。

产品选择

在选择血浆来源浓缩物时，需要考虑血浆的质量及制造工艺。应该特别考虑两个因素：

- 产品纯度
- 病毒灭活/清除

纯度

1. 纯度是指浓缩物中所需要成分（如FVIII）相对于其他成分的百分比。
2. 对基于纯度的产品分类尚无广泛的一致性意见。
3. 市场上浓缩物的纯度变化很大。
4. 有些产品在其生产过程的某个阶段有高或者很高的纯度，但是用白蛋白稳定后，就降低了最终纯度。一般来说，纯度较高的产品，产量就较低。因此，这种浓缩物就比较昂贵。

5. 纯度较低的浓缩物会引起过敏[4,5]。对某种特殊产品反复经历过敏的患者，在输注或使用较高纯度的浓缩物之前，服用某种抗阻胺剂可能会有益处。
6. 血浆来源的FVIII浓缩物可能含有不同量的血管性血友病因子（VWF）。因此，如果用这种浓缩物治疗血管性血友病（VWD），重要的是确定这种产品的血管性血友病因子含量（采用瑞斯托菌素辅因子活性测量）[6]。
7. 对FIX因子缺乏症的治疗，使用只含有FIX因子的产品比凝血酶原复合物浓缩物更为合适，因为后者还含有其它凝血因子，如II、VII和X因子，其中某些因子在制造过程中会被活化。含有活化凝血因子的产品易引发血栓栓塞。（第2级）[7,8]
8. 只要采取的病毒清除措施得当，病毒安全性与纯度并无关联。

病毒灭活/清除

1. 确保血浆来源浓缩物产品安全最重要的步骤是病毒灭活[9]。
2. 在浓缩物制造过程中合并两种特定的病毒减除步骤，呈现日益增长的趋势。
 - 热处理一般对带有或不带脂质包膜的广谱病毒都有效果，包括HIV、HAV、HBV和HCV。
 - 溶媒/去污剂处理对于抵抗HBV、HCV和HIV是有效的，但是不能灭活非包膜病毒，如HAV。
3. 某些病毒（如人类B19微小病毒）对两种类型的处理都有抵抗。目前还无法灭活朊病毒。
4. 超级过滤可去除一些小的病毒，如微小病毒。但目前的过滤技术还无法消除传播的风险[10]。
5. 不应该想当然地认为用合并了两种减少病毒工艺生产的产品一定好于只用一种减少病毒工艺生产的产品。
6. 如果只用一步灭活工艺，最好这种工艺能灭活带有或不带有脂质包膜这两种病毒。

FVIII 浓缩物

1. FVIII浓缩物用于治疗血友病A。
2. 世界血友病联盟出版的《凝血因子浓缩物登记》一书列出了当前市场上所有血浆来源的产品[3]。可参阅其中某种产品的详细介绍。

剂量/给药

1. 可提供的瓶装凝血因子浓缩物的剂量范围在250至3000单位之间。
2. 在没有抑制物的情况下，静脉输注1单位/公斤体重FVIII因子，可提高大约2 IU/dl FVIII因子水平。（第4级）[11]
3. FVIII因子的半衰期大约为8-12小时。
4. 在输注后15分钟，应该检测患者的凝血因子水平，以验证计算得出的剂量。（第4级）[11]
5. 剂量的计算方法是：患者的体重（kg）乘以希望提高的因子水平（IU/dl），再乘以0.5。

举例：50 kg × 40 (IU/dl 希望提高的因子水平) × 0.5 = 1,000 单位的FVIII。建议的因子水平和依据出血疾病类型确定的替代治疗疗程可参看65页和66页的图表。

6. 应该缓慢地静脉输注FVIII因子，对成年人速度不大于3毫升/分钟，对幼童则为100单位/分钟，或者按照产品说明的要求做。（第5级）[12]
7. 后续剂量应根据FVIII因子的半衰期和某个患者对特定产品的恢复情况而定。
8. 尽管许多产品在配制后具有很强的稳定性，但配制后最好还是使用整瓶的FVIII。
9. 有些人认为连续输注可避免出现峰和谷，因此比较有益并更为方便。然而，必须经常监控患者，以防出现泵故障。（第3级）[13,14]
10. 持续输注可能会降低凝血因子浓缩物的使用总量，对重型血友病患者来说，成本效益更高[15]。然而，成本效益的比较取决于持续输注和间接静注的使用剂量[16]。

11. 持续输注的剂量应依据经常进行的因子分析和清除率的计算结果而调整。因为很高纯度的FVIII浓缩物在室温的静脉水溶液中至少可以稳定24–48小时，而效力损失不到10%。所以，可以在24–48小时内持续进行静脉点滴。

FIX 浓缩物

1. FIX浓缩物用于治疗血友病B。
2. 世界血友病联盟出版的《凝血因子浓缩物登记》一书列出了当前市场上所有血浆来源的产品[3]。可参阅其中某种产品的详细介绍。
3. FIX浓缩物可分为两类：
 - 纯化的FIX 浓缩物，可以是血浆来源的，也可以是重组的。
 - 还含有II、VII、IX和X 因子的FIX浓缩物，也被称为凝血酶原复合物浓缩物（PCC），这种浓缩物很少使用。
4. 如果可能的话，对血友病B的治疗最好使用纯化的FIX浓缩物，而不使用PCC（第2级）[7,8]，特别建议在以下情况使用：
 - 手术
 - 肝病
 - 长时间大剂量治疗
 - 以前患过血栓栓塞或者有已知的血栓倾向
 - 同时使用可能导致血栓形成的药物，包括抗纤溶药物。
5. 纯化的FIX产品没有引起血栓或者弥漫性血管内聚血（DIC）的危险。但使用大剂量凝血酶原复合物浓缩物（PCC）有可能发生这种危险。

剂量/给药

1. 可提供的瓶装凝血因子浓缩物的剂量范围在250至3000单位之间。

2. 在没有抑制物的情况下，静脉输注1单位/公斤体重FIX因子，可提高大约1 IU/dl FIX因子水平。（第4级）[11]
3. 半衰期大约为18–24小时。
4. 在输注后15分钟，应该检测患者的FIX因子水平，以验证计算得出的剂量。（第4级）[11]
5. 重组FIX (rFIX) 具有比血浆来源产品较低的回收率，输注1单位/公斤体重的FIX因子，对成年人将提高大约0.8 IU/dl 的FIX活性，对15岁以下儿童将提高大约0.7 IU/dl。rFIX回收率较低的原因尚不清楚 [17]。
6. 计算剂量时，用患者的体重（kg）乘以希望提高的因子水平。

举例： $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (IU/dl 希望提高的水平)} = 2000$ 单位血浆来源的FIX，成人剂量为 $2000 \div 0.8$ (或 2000×1.25) = 2500 单位；儿童剂量为 $2000 \div 0.7$ (或 2000×1.43) = 2860单位。基于出血类型推荐的凝血因子水平和替代治疗疗程可参见65和66页上的表格。

7. 要以一定速度缓慢静脉注射FIX 浓缩物，对成年人不应超过3ml/分钟，而对年幼儿童则为100单位/分钟，或者按照产品说明去做。（第5级）[12]
8. 如果使用凝血酶原复合物浓缩物（PCC），通常应以上述速度的一半进行输注。请参考产品说明书。（第2级）[18]
9. 纯化的FIX 浓缩物也可以用连续输注的方式给药（与FVIII 浓缩物相同）。
10. 给有抗-FIX抑制物的患者输注FIX 浓缩物时，可能会发生过敏反应。对这种患者，输注因子时应同时使用氢羟肾上腺皮质激素 [19]。使用其它品牌的凝血因子浓缩物有时能减轻症状。

4.2 其它血浆产品

1. 与冷沉淀或新鲜冰冻血浆（FFP）相比，世界血友病联盟（WFH）更鼓励使用凝血因子浓缩物，原因是担心产品质量和安全性。然而，世界血友

病联盟意识到这些产品仍在世界上许多国家广泛使用着，在那些国家，这是他们唯一能够获得或者负担得起的治疗选择。（第5级）[1,2]

2. 未经病毒灭活处理（例如加热或者溶媒/去污剂处理）的冷沉淀和新鲜冰冻血浆会增加传播病毒病原体的风险，随着其频繁使用，情况会更加严重[1]。
3. 可以采取一些措施来尽可能降低传播病毒病原体的风险。这些做法包括：
 - 隔离血浆，直至完成对献血者HIV抗体、丙型肝炎抗体和HBsAg的检测甚至再检测（这种做法在重复献血者比例很低的国家难以实施）。
 - 用核酸测试法（NAT）检测病毒 - 与生产凝血因子浓缩物相比，这项技术与生产冷沉淀有更大相关性，因为生产凝血因子浓缩物要经历病毒灭活步骤[20]。
4. 输注冷沉淀比输注凝血因子浓缩物更容易出现过敏反应[21]。

新鲜冰冻血浆(FFP)

1. 由于新鲜冰冻血浆（FFP）含有所有凝血因子，因此有时用于治疗凝血因子缺乏症。
2. 冷沉淀比新鲜冰冻血浆更适用于治疗血友病A。（第4级）[22]
3. 由于担心FFP的安全性和质量，不推荐使用（如能避免）（第4级）[23]。然而，因为FFP和低温血浆含有FIX，所以在那些负担不起血浆来源FIX浓缩物的国家，它们可以用于治疗血友病B。
4. 对FFP进行某种形式的杀病毒处理（包括溶媒/去污剂处理）是可行的，建议使用经过这种处理的FFP。然而，杀病毒处理可能对凝血因子有些影

响。事实表明溶媒/去污剂对血浆的大规模工业化处理，使VWF最大多聚体的比例减少[24,25]。

剂量/给药

1. 1ml新鲜冰冻血浆中含有1单位因子活性。
2. 仅使用FFP，通常很难使FVIII因子水平超过 30 IU/dl。
3. FIX因子水平难以超过25 IU/dl。可接受的起始剂量为 15-20 ml/kg。（第4级）[22]

冷沉淀

1. 冷沉淀是用新鲜冰冻血浆（FFP）在4°C下缓慢解冻10-24小时制备的。它像一种不溶解的沉淀物，用离心机分离。
2. 冷沉淀含有大量的 FVIII (约3-5 IU/ml), VWF, 纤维蛋白原及FXIII（但不含FIX 或FXI）。浮在表面的清液称为低温血浆，其中含有其它凝血因子，如VII, IX, X和XI。
3. 由于担心冷沉淀的安全性及其质量，不建议用于治疗先天性出血疾病，最好只用于不具备凝血因子浓缩物的场合。（第4级）[1,22,26]
4. 虽然采用少数献血者的血浆制备、经过病毒灭活的冷沉淀已经做了描述，但还不确定它是否比传统上采用大量献血者的血浆制备浓缩物在病毒安全或成本效益方面更有优势 [27]。

剂量/给药

1. 由 200-250ml FFP 制备的一袋30-40ml的冷沉淀中含有70-80单位的 FVIII。

4.3 其它药物选择

1. 除了常规的凝血因子浓缩物之外，还有一些药物对很多病例有相当大的价值。它们包括：
 - 去氨加压素
 - 氨甲环酸
 - ε-氨基己酸

去氨加压素 (DDAVP)

1. 去氨加压素 (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, 也称 DDAVP) 是一种合成的抗利尿激素相似物，能提高血浆中 FVIII 和VWF的水平[28]。

2. 在FVIII可达到适当治疗水平的情况下， 可选用DDAVP治疗轻型或中型血友病A患者，这样就可以避免使用凝血因子浓缩物的花费和潜在危害。（第3级）[28,29]
3. 去氨加压素不影响FIX的水平，故对血友病B的治疗无效。
4. 在治疗之前，应该对每个患者的反应进行测试，因为存在明显的个体差异。鼻腔用药的去氨加压素变数更大，所以结果更难预料。（第3级）[28,29]
5. 去氨加压素对血友病携带者出血的预防或治疗尤其有效。（第3级）[30]
6. 尽管去氨加压素在孕妇中使用尚未获得许可，但有证据表明它可以安全地用于分娩过程和产后期间以及其他正常孕妇期。应避免在妊娠毒血症和惊厥发生时使用，因为此时孕妇的VWF水平已经很高了。（第3级）[31,32]
7. 与其它血浆产品比较，去氨加压素的显著优势是：非常低的成本和不存在任何传播病毒感染的风险。
8. 去氨加压素对控制与止血障碍（包括某些先天性血小板障碍）相关的出血和缩短出血时间也很有效。
9. 必须根据FVIII的基线浓度、预期增加量以及治疗疗程来决定去氨加压素的使用。
4. 静脉使用时，通常将去氨加压素稀释到至少50 – 100 ml 生理盐水中，然后缓慢静脉滴注20 – 30 分钟。
5. 在静脉或皮下给药约60分钟后，可见峰值反应。
6. 在几天时间内密集反复使用去氨加压素可能会引起反应减弱（快速抗药反应）。如果要长期保持较高的因子水平，可能需要因子浓缩物。（第3级）[34]
7. 快速滴注可引起心动过速、面部潮红、震颤和腹部不适。
8. 对成人来说，适宜用量是每个鼻孔内定量喷入1.5 mg/ml浓度的药物一次。而对体重不足40kg的患者，在一个鼻孔中喷入单一剂量就足够了。（第4级）[35,36]
9. 尽管有鼻内制剂，但有些患者发现使用不便，且药效不如皮下给药。
10. 作为其抗利尿作用的结果，可能会出现保水性和低钠血症等问题。在反复给药的情况下，应该测量血浆渗透浓度或血液钠浓度。（第4级）[28,37]
11. 低钠血症在大多数成年人中并不常见。
12. 由于保水性的存在，在给年幼儿童使用去氨加压素时应十分小心。不宜用于2岁以下幼儿，保水性会使他们有痉挛的特殊风险，继而引发脑水肿。（第4级）[38,39]
13. 有输注去氨加压素后发生血栓症（包括心肌梗塞）的病例报告。对有病史或者有心血管疾病的患者，在使用去氨加压素时应该特别小心。（第4级）[33]

剂量/给药

1. 虽然对大多数患者来说，去氨加压素均以皮下方式给药，它也可以通过静脉输注或鼻腔喷雾给药。重要的是选择正确的去氨加压素剂量，因为有些低剂量产品用于其它医疗目的。
2. 适当的剂量如下：
 - 4 µg/ml （静脉注射用）
 - 15 µg /ml （静脉和皮下注射用）
 - 150 µg/次（用于鼻腔喷雾）
3. 0.3 µg/kg 体重的单一静脉或皮下注射剂量，可提高FVIII水平3-6倍。（第4级）[28,33]

氨甲环酸

1. 氨甲环酸是一种抗纤溶药物，可以竞争地抑制纤溶酶原活化为纤溶酶。
2. 它可以促进血块的稳定性，是血友病和其它出血疾病有效的辅助治疗药物[40]。
3. 单独使用氨甲环酸对血友病关节血肿进行常规治疗是无效的。（第4级）[40]

- 然而，它可有效控制皮肤和粘膜表面出血（例如口腔出血、鼻出血、月经过多）。（第2级）[41-43]
- 氨甲环酸对牙科手术特别有效，可用于控制由长牙和掉牙引起的口腔出血。（第4级）[42,44]

剂量/给药

- 氨甲环酸通常以口服片剂给药，每日3至4次。也可以每日静脉输注2至3次。还可以漱口剂形式提供。
- 很少发生胃肠道不适（恶心、呕吐和腹泻）的副作用，减少剂量通常可以使上述症状消失。在以静脉注射方式给药时，必须缓慢滴注，因为注射速度快会引起眩晕和低血压。
- 也有糖浆制剂供儿童服用。如果没有糖浆制剂的话，可以将药品碾碎，溶解在清水中，用于局部粘膜创伤的止血。
- 拔牙后通常服用7天氨甲环酸，可预防术后出血。
- 氨甲环酸是通过肾脏排泄的，如果有肾脏功能障碍，必须减小剂量，以避免毒素聚集。
- 不能用氨甲环酸治疗血尿症，因为会阻碍尿道中血块的溶解，引起严重的阻塞性尿道疾病，并可能造成肾功能的永久丧失。
- 与之类似，该药物也不能用于胸部手术，可能会导致形成不溶性的血肿。
- 氨甲环酸可以单独给药，也可以和标准剂量的凝血因子浓缩物同时给药。（第4级）[45]

- 氨甲环酸不能用于因FIX缺乏而接受凝血酶原复合物浓缩物治疗的患者。因为这将增加血栓栓塞的风险。（第5级）[46]
- 如果认为有必要用两种药物治疗的话，建议在APCC最后一次给药和给予氨甲环酸之间至少间隔12个小时。（第5级）[46]
- 相比之下，联合使用氨甲环酸和rFVIIa以加强止血效果时，就不太可能引发血栓栓塞。（第4级）[47]

ε-氨基己酸

- ε-氨基己酸（EACA）是一种类似于氨甲环酸的药物，但目前应用不太广泛，因为它的血浆半衰期较短，效果较差，毒性较大[40]。

剂量/给药

- ε-氨基己酸的典型成人给药方式：每4至6小时口服或静脉滴注一次，总量不超过24g/日。
- 也提供250 mg/ml的糖浆制剂。
- 胃肠道不适是常见的并发症；减小剂量常常有所帮助。
- 有报道与ε-氨基己酸治疗（但不是氨甲环酸）有关的罕见不良反应是出现肌病。典型的常在大剂量用药数周后发生。
- 肌病常表现为疼痛，相关的还有肌酸激酶水平升高甚至出现肌红蛋白尿。
- 只要停止药物治疗，问题就能全面解决。

参考文献

- Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
- Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
- Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
- Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamon K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
- Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.

6. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
7. Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
8. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
9. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
10. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
11. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
12. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
13. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
14. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
15. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
16. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
17. Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Hemost* 2002;87:431-5.
18. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbriizzi F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
19. Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
20. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
21. O'Shaughnesy DE, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
22. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
23. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
24. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
25. Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
26. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S69-73.
27. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.
28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.

34. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
41. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.

5 特殊出血疾病的治疗

1. 血友病患者的出血可发生在不同部位。（参见表1-2和表1-3），每个部位的出血都需要特殊处理。
2. 治疗大面积内出血病例的一般原则是应该在安排其他检测时检查并纠正血色素。应该监测血液动力学的稳定性，例如脉搏和血压。

5.1 关节出血（关节血肿）

1. 关节出血定义为与基线数据相比快速失去活动范围并伴随下列一种或多种情况的事件：关节疼痛或某种异常感觉、关节部位皮肤明显肿胀和发热 [1]。
2. 患者常常将关节出血发作描述为一种关节内麻刺和肌肉紧缩的感觉。这种“预感”先于临床体征的出现。
3. 关节出血的最初体征是关节部位发热加剧，活动时感到不适，尤其是活动到关节的极限范围时。
4. 后期症状和体征包括静止时感到疼痛、肿胀、有触痛，运动能力严重丧失。
5. 再出血反映出治疗时或者停止治疗72小时内病情恶化 [1]。
6. 在连续6个月内出现3次或以上自发出血现象的关节称为靶关节。
7. 关节出血发生后，关节处于弯曲状态通常是最舒服的体位，改变这种体位会使疼痛加重。
8. 当患者试图避免活动时，会出现继发的肌肉痉挛并且关节“僵硬”。
9. 治疗急性关节血肿的目标是尽快止住出血。理想的治疗是在患者有了“预感”后立刻进行，而不是在明显的肿胀和疼痛发生以后。
10. 对患者进行临床评估。通常不需要进行X光和超声波检查。
11. 给予适当剂量的因子浓缩物，以提高患者的因子水平（参见 65和66页的表格）。（第2级）[2-5]
12. 表5-1中列出的是对急性关节血肿治疗反应评估的推荐定义 [1]。
13. 告诉患者避免负重、受压。应抬高患病的关节。（第3级）[4]
14. 考虑用夹板固定关节，直至疼痛消失。
15. 为了减轻疼痛，可以每隔4至6小时在关节周围敷以冰块/冰袋，每次15分钟，可能会有益处。不要使冰块直接接触皮肤[39]。

16. 假如出血不能停止，可能需要进行二次输注凝血因子。如此做时，血友病 A患者需要在12小时内重复给药，而血友病B患者则在24小时内重复给药。（第3级）[4]

17. 如果患者的状态持续3天以上，就有必要对患者做进一步评估。如果症状和体征持续存在，应该考虑是否存在抑制物、脓毒性关节病或者骨折。

18. 必须强调将康复作为治疗急性关节出血的积极组成部分。（第 2级）[4,6,7]
 - 一旦疼痛和肿胀开始减弱，应该鼓励患者将患病关节从舒适的位置改变为功能位置，并逐渐减轻关节的弯曲状态，努力做到完全伸展。
- 应该尽可能利用肌肉的主动收缩来做到这一点。开始可以采用轻微的被动协助，但如果存在肌肉抑制现象，需加以小心。
 - 必须鼓励尽早实施主动肌肉控制，以将肌肉萎缩减小到最低限度，并防止慢性关节活动能力丧失。
 - 必须继续进行主动运动和本体感觉训练，直至达到出血前的关节活动范围，机能得到恢复以及急性滑膜炎症状消失为止[8]。
 - 如果锻炼进行得很明智，则在锻炼之前无需进行因子替代治疗。

表5-1 – 对急性关节血肿治疗反应的定义 [1]

极佳	在初次注射8小时内，疼痛完全消失并且/或者出血症状完全消除，在72小时内不需要进一步的替代治疗。
良好	在单一注射后大约8小时之内，疼痛明显消失并且/或者出血症状有所改善，但要使症状完全消失，在72小时之内仍需要进行一个剂量以上的替代治疗。
尚可	在初次注射后大约8小时内，疼痛适当减轻并且/或者出血症状有改善，在72小时之内仍需要注射一次以上，但症状仍无法完全消除。
无	在初次注射后大约8小时内，只有很小的改善或者没有改善，甚至病情恶化。

注意：以上对急性关节血肿治疗反应的定义涉及的是抑制物阴性的血友病患者。而对使用旁路制剂作为止血保护、抑制物阳性患者或者使用半衰期延长因子浓缩物的患者，这些定义则需要修正。

关节穿刺术

1. 以下情况应考虑采用关节穿刺术（去除关节部位的血液）：
 - 在保守治疗24小时后，关节出血、强直和疼痛未见改善
 - 关节疼痛无法减轻
 - 有危及肢体神经血管的迹象
 - 异常的局部或全身温度升高和其它感染迹象（脓毒性关节病）（第 3级）[4,9,10]

2. 尽管进行了适当的因子替代治疗，仍应该考虑到抑制物是持续出血的原因。在欲进行关节穿刺术以前，必须排除抑制物的存在。

3. 尽早去除关节部位的血液，从理论上讲应该能减轻对关节软骨的伤害[10]。如果有大量血液淤积，疼痛也将会减轻。
4. 出血发生后，关节穿刺术最好在无菌条件下进行。

5. 必要时，应该在48-72小时内保持因子水平至少在30 – 50 IU/dl的条件下，进行关节穿刺术。在不具备上述因子替代治疗的条件下，不应该进行关节穿刺术。若存在抑制物，如有必要，手术时应使用其它适当的止血剂。（第3级）[4]

6. 应该使用粗针头（至少16-gauge）。

7. 应该用轻微加压的方式固定关节。

8. 24-48小时内避免负重。

9. 应该开始接受之前提到的物理治疗。

5.2 肌肉出血

1. 肌肉出血可以发生在身体的任何肌肉中，通常由于直接打击或突然牵拉而引起。
2. 由临床和/或通过影像学检查确定的肌肉出血是出血时血液渗入肌肉的现象，通常伴随疼痛和/或肿胀及功能障碍，如由腓肠肌出血引起的跛行[1]。
3. 肌肉出血的早期确认和适当治疗非常重要，可防止肌肉挛缩、再出血和形成假肿瘤。
4. 对那些会涉及到神经血管损害的肌肉出血部位，如四肢的深屈肌群，需要立即处理，以防止永久性损伤并丧失功能。这些肌群包括：
 - 髂腰肌（有引起股后皮神经、小腿和股神经麻痹的风险）
 - 小腿上后及后深筋膜室（有引起胫后和腓深神经损伤的风险）
 - 前臂屈肌群（有引起上肢缺血性挛缩的风险）
5. 出血可能发生于更为浅表的肌肉，如肱二头肌、腿筋（小腿三头肌）、腓肠肌、四头肌和臀肌。
6. 肌肉出血的症状有：
 - 肌肉疼痛
 - 想保持肢体处于舒适的位置
 - 肌肉牵拉时出现剧烈疼痛
 - 主动收缩肌肉时感到疼痛
 - 肌肉紧张，触碰时有触痛并可能出现肿胀
7. 尽快提高患者的因子水平，最理想的是在患者意识到最初不适症状时或出现创伤后。如果有神经血管损伤，应根据症状的需要，保持因子水平5至7天或更长时间。（参见65和66页上的表格）（第3级）[11-13]
8. 使受伤部位得到休息，并抬高肢体。
9. 用夹板将肌肉固定于一个舒适的位置，并调整到疼痛允许的功能位置。
10. 为了减轻疼痛，可每4至6小时在受伤肌肉周围用冰块/冰袋冷敷15-20分钟（如果有效）。不要直接让冰块接触皮肤。
11. 如果出血发生在引起筋膜间室综合症的要害部位，且需要长期康复的情况下，常需要反复输注因子2至3天或者更长时间。（第5级）[14,15]
12. 应不断监测患者是否存在神经血管危害，某些情况下可能需要实施筋膜切开术。（第5级）[16,17]
13. 由于肌肉出血可以导致严重失血，所以必要时应检测血红蛋白并使之达到正常水平。
14. 一旦疼痛消失，应立即开始物理治疗，而且应该循序渐进，以完全恢复肌肉长度、力量及功能。（第4级）[12,18]
15. 在这个过程中使用因子保护治疗是明智的决定，除非物理治疗和血友病治疗同时进行。可能需要连续使用石膏或夹板。如果有神经损伤，将需要支具固定。
16. 如果在物理治疗期间疼痛加重，可能表明有再次出血现象，应定期进行评估[9]。

髂腰肌出血

1. 这种类型的肌肉出血有特殊的临床表现。症状可以包括下腹部、腹股沟和/或下背部疼痛，髋关节在扩展时疼痛，而在转动时不痛。可以出现大腿肌肉内部的感觉异常或者有股神经压迫的其它症状。症状可类似于急性阑尾炎，包括阳性布隆堡氏征（Blumberg's sign）。
2. 应立即提高患者的因子水平，并根据症状表现，保持因子水平 5至7天或更长时间（参见65和66页的表格）。（第4级）[20-22]
3. 应该安排患者住院观察并控制疼痛。严格保证卧床休息。不要用拐杖行走，因为行走需要收缩肌肉。（第4级）[20-22]
4. 用影像学（超声波、CT扫描或核磁共振成像）检查来证实诊断并监测恢复情况是很有帮助的。（第4级）[20-22]
5. 应该限制患者的活动直到疼痛消除和伸髋功能改善。细心监督的物理治疗是完全恢复活动能力和功能、防止再出血的关键。建议在完全恢复活动能力之前，应先完全恢复髋部伸展功能。（第4级）[20-22]
6. 如果神经肌肉缺陷持续存在，可能需要进一步的矫正治疗。

5.3 中枢神经系统出血/头部创伤

1. 这属于医疗急症。评估前先进行治疗。
2. 所有头部外伤和明显的头痛，无论确诊还是疑诊，必须按照颅内出血来治疗。背部的突发剧烈疼痛可能与脊椎周围的出血有关。不要等待症状的进一步发展或者实验室、放射学评估结果。
3. 当有明显外伤或者出现早期症状时，应立即提高患者的因子水平。追加剂量要依据影像学检查结果。应保持适当的因子水平，直至病因被确定。如果证实有出血，要维持适当的因子水平10-14天。（参见65和66页上的表格）。（第4级）[23,24]
4. 颅内出血可能表示需要长期次级预防治疗（3至6个月），尤其发现有较高的反复出血风险（如存在HIV感染）时。（第4级）[23,25,26]
5. 需要立即进行医疗评估并住院治疗。应该做脑部CT扫描或核磁共振成像检查。而且应该尽早进行神经病学方面的咨询。（第4级）[27,28]
6. 免疫受损的患者出现严重头痛，也可能是脑膜炎的一种表现。

5.4 咽喉和颈部出血

1. 这种情况属于医疗急诊，因为会导致气管阻塞。在评估前先进行治疗。
2. 当发生严重创伤或症状时，应立即提高患者的因子水平。在症状消失之前应保持因子水平（参见65和66页的表格）。（第4级）[15,29,30]
3. 有必要住院治疗并由专家进行评估。（第5级）[15]
4. 为了预防有严重扁桃体炎的患者出血，除了细菌培养和用适当抗菌素治疗外，还需要进行因子治疗。

5.5 急性胃肠道出血

1. 应立即提高患者的因子水平。在出血停止和病因查明之前应保持因子水平（参见65和66页的表格）。（第4级）[31,32]
2. 急性胃肠道出血可能表现为吐血、便血或者黑便症。
3. 需要对胃肠道出血和/或腹部急性出血的体征进行医学评估。
4. 应该定期检测血红蛋白水平。必要时治疗贫血或休克。
5. 必要时处理出血源。
6. 氨基己酸或氨甲环酸可以对FVIII缺乏患者及没有在用凝血酶原复合物浓缩物治疗的FIX缺乏患者进行辅助治疗。

5.6 腹部急性出血

1. 腹部急性出血，包括腹膜后出血可表现为腹痛和腹胀，可被误诊为多种感染或外科疾病。也可表现为麻痹性肠梗阻。可能有必要进行适当的放射学检查。
2. 应立即提高患者的因子水平。在明确病因之前应保持因子水平（参见65和66页的表格），然后咨询专家进行适当治疗。（第4级）[15,29,30]

5.7 眼部出血

1. 眼部出血不很常见，除非与创伤或感染有关。
2. 应立即提高患者的因子水平。需要时应保持因子水平（参见65和66页的表格）。[15,29,30]
3. 应尽快让眼科医生评估患者。

5.8 肾脏出血

1. 治疗无痛性血尿时要完全卧床休息，并充分水化（3L/m²体表面积）48小时。强烈水化时，应避免DDAVP。（第4级）[33]
2. 如果有疼痛或持续肉眼血尿，应提高患者的因子水平（参见65和66页的表格），并注意防止血栓和尿路梗阻。（第4级）[33,34]
3. 不要使用抗纤溶药物。（第4级）[33]
4. 如果血尿（肉眼或显微镜下）持续存在或者反复发作，有必要让泌尿科医生来评估病情。

5.9 口腔出血

1. 有必要尽早咨询牙科医生或口腔颌面外科医生，以便确定出血位置。最常见的原因有：
 - 拔牙
 - 常由不良口腔卫生引起的牙龈出血
 - 创伤
2. 必须考虑局部方式治疗口腔出血。可能包括：
 - 用湿润的纱布直接按压出血部位，保持至少15分钟。
 - 缝合伤口
 - 使用局部止血剂
 - 使用抗生素，尤其对不良口腔卫生引起的牙龈出血
 - 用氨基己酸或氨甲环酸作漱口液
3. 适当剂量的扑热息痛/对乙酰氨基酚有助于解痛。
4. 对于正在用大剂量凝血酶原复合物浓缩物治疗过的FIX缺乏患者，或者正在用活化凝血素复合物浓缩物（APCC）治疗并有抑制物的患者，应避免全身应用抗纤溶药物（第4级）。[35,36]
5. 也许需要在血友病中心指导下采取因子替代治疗。
6. 如果适宜，可口服氨基己酸或氨甲环酸。（第4级）[37,38]
7. 告知患者不要吞咽血液。
8. 建议患者在出血停止后再使用漱口液。
9. 建议患者食用几天软食物。
10. 必要时应评估并治疗患者的贫血。

5.10 鼻出血

1. 将患者头部置于前倾位，避免吞咽血液。让患者轻轻呼出不牢固的血块。用浸过了冰水的纱布牢靠地压住鼻翼部分10至20分钟。
2. 常常不需要因子替代治疗，除非出血很严重或反复发生[15,29]。
3. 抗阻胺药和解充血药物比较有效，尤其对与过敏、上呼吸道感染或季节性变化有关的出血。
4. 如果出血持续不断或者经常发作，要注意贫血并给予适当治疗。

5. 用纱布浸泡氨基己酸（EACA）或氨甲环酸后局部敷用也有帮助。
6. 如果出血持续不断或者反复发作，要向耳鼻喉科医生咨询。可能需要进行鼻腔前部或者后部填塞止血。
7. 可通过提高环境湿度，使用鼻粘膜凝胶（如凡士林或盐水滴液/凝胶）来保持湿度，或者使用盐水喷剂。

5.11 软组织出血

1. 症状将取决于出血部位。
2. 对大多数浅表软组织出血来说，没有必要进行因子替代治疗。使用按压或者冰敷可能有帮助 [15, 29]。
3. 评估患者出血的严重程度和可能累及的肌肉、神经、血管。排除重要器官创伤的可能性。如头部或腹部。
4. 开放性区域出血，如腹膜后区域、阴囊、臀部或者大腿，可导致广泛失血。如果怀疑有这种情况，应立即进行因子治疗。
5. 应该定期检测血红蛋白及生命体征。

5.12 裂伤和擦伤

1. 处理表面裂伤时，先清理伤口，然后按压并贴无菌胶条。
2. 对于深部裂伤，先提高因子水平（参见65和66页上的表格），然后缝合。（第4级） [15, 29, 30]
3. 拆线时，可能需要输入因子浓缩物。

参考文献

1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartledge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983;5(2):157-63.
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
6. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.

10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
11. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983;65-B(1):19-23.
12. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
13. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
18. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):136-45.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltree J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005;11(5):463-7.
22. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012;18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
38. Vinall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.

6 血友病并发症

6.1 骨骼肌肉并发症

1. 最常见的出血部位是四肢的关节和肌肉。
2. 出血可能会比较频繁而没有明确原因，取决于疾病的严重程度（参见表1-1）。
3. 在患有重型血友病的儿童中，一般最初发生关节血肿的时间在儿童开始爬行和走路时，通常在2岁之前，但偶尔也会更迟。
4. 如果治疗不当，在孩子生命的头10年至20年内，反复出血将导致关节和肌肉的进行性退化，且由于丧失运动能力而造成严重丧失功能、肌肉萎缩、疼痛、关节畸形和肌肉挛缩 [1,2]。
6. 在发病早期，活动范围应该有所限制。应通过细致的关节体格检查来区分关节血肿和滑膜炎。
7. 可以通过超声波检查或核磁共振成像技术确认滑膜肥大的存在。普通放射线诊断和特殊核磁共振成像技术可帮助确定骨软骨变化情况。
8. 如果反复出血，滑膜会长期发炎和肥大，关节出现肿胀（这种肿胀通常不僵硬，也不特别疼痛）；这种属于慢性滑膜炎。
9. 随着肿胀的继续恶化，将出现关节损伤、肌肉萎缩并丧失活动能力，进而发展为慢性血友病性关节炎。

滑膜炎

1. 发生急性关节血肿后，滑膜发炎、充血，会变得十分脆弱。
2. 如果滑膜炎得不到治疗，会导致关节血肿的反复发生[1,2]。
3. 在这个阶段，需要用可移动式夹板或加压绷带保护关节。
4. 应该限制患者的活动，直至关节肿胀和温度恢复到基线标准。
5. 对有些病例，COX-2抑制剂可能有帮助。
10. 治疗的目的是尽快抑制受损滑膜并保护关节功能（第5级）[3,4]。包括下列选择：
 - 凝血因子替代治疗，给药频率和剂量应足以防止反复出血的发生（第2级）[5-8]
 - 如果能以足够的剂量提供浓缩物，配合强化物理治疗的短期次级预防治疗（6-8周）会有效果。
 - 物理治疗（第2级）[9,10]包括：
 - 每日锻炼，以改善肌肉力量并维持关节活动。
 - 使用各种具备的治疗手段，降低继发性感染的机会 [11]
 - 功能性训练 [12]

- NSAIDs (COX-2 抑制剂), 可用来减轻炎症 (第2级) [13,14]
- 功能性支具。这种支具允许关节活动但限制活动范围, 以防滑膜受到挤压, 可防止新的出血 [15]。
- 滑膜切除术

滑膜切除术

1. 如果慢性滑膜炎持续存在, 经常反复出血, 用其它方法均无法控制, 则应该考虑滑膜切除术。滑膜切除术包括化学性和放射性同位素滑膜切除术, 以及关节镜手术或开放性的外科滑膜切除术。(第4级) [16,17]
2. 非手术滑膜切除术是一个可选方案。
3. 放射性同位素滑膜切除术采用纯贝塔发射体 (磷-32或钇-90), 效果很好, 副作用小, 可在门诊完成。(第4级) [18,19]
 - 对注射一次同位素, 单一剂量的凝血因子就足够了。
 - 这种切除术的术后康复比手术法相对容易些, 但仍然需要帮助患者恢复力量、本体感受和关节的正常功能。
4. 如果没有放射性同位素, 使用利福平或土霉素的化学性放射滑膜切除术是一种适当的替代方法[20,21]。
 - 化学性滑膜切除术需要每周注射一次, 直到滑膜炎得到控制。
 - 这些注射引起的疼痛需要药物控制。可在硬化剂注射前数分钟使用关节内局部麻醉剂 (xilocaine)、口服止痛剂 (对乙酰氨基酚/扑热息痛及阿片类药物的组合), 并在每次注射前使用一个剂量的凝血因子浓缩物。
 - 多次注射凝血因子浓缩物将抵消化学试剂的低成本。
 - 建议采用放射性滑膜切除术的康复方式。
5. 外科滑膜切除, 无论是开放性还是关节镜手术, 对手术及长期康复都需要使用大量凝血因子。手术必须由有经验的团队在血友病治疗中心进行。外科滑膜切除只有在其它侵入性较小而疗效相同的手段无效的情况下才予以考虑。

慢性血友病性关节病

1. 慢性血友病性关节病从10岁以后 (有时更早) 随时可能发生, 取决于出血的严重程度和其治疗情况。
2. 在患关节血肿期间, 血液对关节软骨的直接影响[1,2]使病情发展, 又由于持续性慢性滑膜炎和反复关节血肿加剧了病情, 导致关节软骨发生不可逆转性损害, 从而引起慢性血友病性关节病。
3. 随着晚期软骨消失, 出现进行性关节病, 伴有下列症状:
 - 继发性软组织挛缩
 - 肌肉萎缩
 - 成角畸形
4. 发生肌肉出血或神经病变后, 挛缩还可能加重畸形。
5. 屈肌挛缩引起显著的功能丧失, 常常失去活动能力。
6. 关节活动和负重会引起剧痛。
7. 随着关节的退化, 由于滑膜和关节囊的进行性纤维化, 肿胀消退。
8. 如果关节强直, 疼痛可能减轻或者消失。
9. 在病情的不同阶段, 慢性血友病性关节病有着不同的放射学特征。
 - 放射性照片只能显示晚期骨软骨改变 [22, 23]。
 - 超声波或核磁共振成像检查将能够显示早期软组织和骨软骨改变 [24-26]。
 - 软骨间隙狭窄可以很轻微, 也可以完全消失。
 - 可以发展为骨损害和软骨下骨囊肿, 引起关节表面不规则, 进而导致成角畸形。
 - 可以出现纤维性/骨性强直 [27]。
10. 治疗目的是改善关节功能和减轻疼痛, 帮助患者继续/恢复正常的日常活动。
11. 慢性血友病性关节病的治疗选择取决于:
 - 疾病的阶段
 - 患者的症状
 - 对患者生活方式和身体机能的影响
 - 具有的各种资源

12. 应该用适当的镇痛剂来控制疼痛。可用某种 COX-2 抑制物减轻关节的疼痛（参见第14页的“疼痛管理”部分）。（第2级）[13,14]
 13. 指导下的物理治疗是这一病期治疗的重要部分，旨在保护肌肉力量及功能。假如物理治疗造成反复出血，有必要进行次级预防。（第2级）[9,10]
 14. 其它保守疗法包括：
 - 连续管型石膏法，有助于矫正畸形 [28,29]。
 - 支具和矫形器，有利于疼痛和不稳定的关节 [15]。
 - 助步器或助动器可以减轻负重关节的受力。
 - 适应家庭、学校或者工作环境，便于患者参与社区活动及就业，有利于各种日常生活[30]。
 15. 如果这些保守措施不能有效减轻疼痛和改善功能，可以考虑外科干预。根据需要矫正的具体病情，外科手术可包括：
 - 关节外软组织松解，治疗挛缩。
 - 用关节镜松解关节内粘连和矫正撞击 [31]。
 - 用截骨术矫正成角畸形。
 - 涉及到大关节（膝、髋、肩、肘）的严重疾病，需要采取假体关节替代治疗 [32]。
 - 切除肘关节滑膜，同时切除桡骨头 [33]。
 - 踝关节固定术可以显著减轻疼痛、矫正畸形，明显改善功能。最近在踝关节替代手术方面的进展，今后可以为血友病提供一个替代方案。
 16. 为了进行手术治疗，必须具备应有的资源，包括充足的因子浓缩物和术后康复手段。（第3级）[36-38]
- 对患者及其家庭成员进行有关骨骼肌肉并发症及其治疗方面的培训
 - 对学校职员进行有关儿童适宜活动、出血时的紧急护理以及出血发生后的活动限制方面的培训
 - 采用各种技术，包括水疗、热疗、冰敷、电神经刺激、超声波以及不同的矫形器对出血、慢性滑膜炎和慢性关节病进行治疗，以减轻疼痛，恢复功能。

假肿瘤

1. 对血友病来说，假肿瘤是一种独特并潜在威胁生命和损伤肢体的病症。其产生的原因是软组织出血治疗不当，通常是临近骨骼的肌肉出血治疗不充分，以后也可能累及到骨骼。这种病症最常见于长骨和盆腔。
2. 如果不予治疗，假肿瘤可以形成巨大的肿块，压迫临近的神经、血管并引起病理性骨折。通过皮肤可以形成瘘管。
3. 可由查体时发现局部肿块而做出诊断。
4. 放射线诊断发现包括软组织肿块和临近的骨质破坏。
5. CT扫描和核磁共振成像术（MRI）可对假肿瘤做出更为详细和准确的评估。
6. 治疗取决于假肿瘤的部位、大小、生长速度和对周围结构的影响。可选治疗包括因子替代和监控、抽吸和手术切除。
 - 建议采用6周疗程的因子治疗，接着重新做 MRI 检查。如果肿瘤减小，继续用因子治疗，再做 MRI，如此循环3次。（第4级）[42,43]
 - 如有必要，可进行手术治疗。如果肿瘤已经缩小，手术会容易得多。
 - 可先抽吸肿瘤，然后再注射纤维凝胶、施行动脉栓塞术或使用放射性疗法，可治愈某些损伤。对其它病症可能需要手术。（第4级）[44,45]
 - 对一些大的肿瘤，尤其是当它们侵蚀到长骨时，可能需要手术切除，包括截肢。手术治疗血友病患者的大的腹部假肿瘤时，有特殊难度；手术必须由有血友病治疗经验的团队进行。

血友病的物理治疗原则

1. 理疗医生、职业治疗师和/或物理治疗师应该是血友病核心治疗团队的一部分。从诊断开始，他们就应该和患者及其家庭成员一起参与到治疗中，而且在患者的整个生命中都十分重要。
2. 他们在血友病患者治疗中的职责包括 [9,39-41]:
 - 评估
 - 确定急性出血的部位
 - 为患者终身做定期评估
 - 术前评估
 - 培训

骨折

1. 骨折在血友病患者中并不多见，可能是活动水平及强度较低的缘故 [46]。然而，血友病性关节炎病患者严重丧失活动能力的关节和骨质疏松的骨骼，都有发生骨折的风险。
2. 骨折需要立即进行因子浓缩物替代治疗。（第4级）[46-48]
3. 凝血因子水平至少应该提高到50%并维持3至5天。（第4级）[3,46-48]
4. 在骨折稳定后也要维持较低因子水平10-14天，以预防软组织出血。
5. 治疗方案应该考虑骨折的具体情况，包括在适当剂量凝血因子浓缩物保护下的手术治疗。
6. 应该避免使用环形石膏；最好使用夹板。（第4级）[46]
7. 有创/感染骨折可能需要外部固定器 [49]。
8. 应该避免长时间固定引起临近关节严重活动受限。（第4级）[46,47]
9. 骨折病情稳定后就应该立即开始物理治疗，恢复活动范围、肌肉力量和功能 [39]。

血友病的整形外科手术原则

对血友病患者实施手术应考虑的重要事项请参看第15页的“外科手术和有创操作”部分。与整形外科手术有关的特殊问题包括：

1. 整形外科医生应该接受过血友病患者手术治疗方面的特殊培训 [3]。
2. 同时或者分阶段实施多部位择期手术，应该考虑明智地使用凝血因子浓缩物。（第3级）[50]
3. 可以使用局部凝血增强剂。在大术野下操作时，可用纤维凝胶有效控制渗血。（第3级）[36,51,52]
4. 对血友病患者的术后护理，需要立即密切监测疼痛和较大剂量止痛剂的使用情况。（第5级）[36]
5. 与术后康复团队的良好沟通至关重要 [39]。详细了解所做手术和手术期间关节状况，将有助于制定一个适宜的康复计划。
6. 术后康复应该在有血友病治疗经验的物理治疗师指导下实施。
7. 对血友病患者，必须进行较缓慢的康复。
8. 为了能进行适度的锻炼和活动，必须适当地控制疼痛。
9. 这些原则也适用于骨折固定和假肿瘤切除术。

6.2 抑制物

1. 血友病中“抑制物”是指中和凝血因子的IgG抗体。
2. 如今凝血因子浓缩物都经过适当的灭活处理，对FVIII和FIX有抵抗作用的抑制物被认为是血友病治疗中最严重的并发症。
3. 如果患者对凝血因子无临床反应，应该怀疑其体内存在新的抑制物，特别是该患者过去曾出现过反应。在这种情况下，对输注的凝血因子期待的回收率和半衰期会显著降低。
4. 与轻型或中型血友病患者相比，重型血友病患者中存在抑制物的情况更为常见。
5. 大约有20-30%的重型血友病A患者和5-10%的中型或轻型血友病A患者会产生抑制物状态 [53-54]。
6. 在发达国家，重型血友病A患者产生抑制物的年龄中位数是3岁或以下。在中型/轻型血友病A患者中，其年龄中位数接近30岁，常见于手术时FVIII强烈暴露的情况下 [55,56]。

7. 在重型血友病患者中，抑制物不改变出血部位、频率或严重程度。而在中型/轻型血友病患者中，抑制物可能会中和内源性合成的FVIII，从而使患者的出血表现转变为严重型。
8. 在中型/轻型血友病患者中，被抑制物加剧的出血表现使人常联想到那些在获得性血友病A（由于存在对FVIII的自身抗体）患者中所看到的情况，出血部位更多发生在粘膜与皮肤、泌尿生殖器官和胃肠道 [57]。因此，在这些患者中，由出血引起的严重并发症甚至死亡的风险很大。
9. 血友病B患者中出现抑制物的比例较小，仅为不到5% [58]。
10. 在所有病例中，抑制物均导致替代因子浓缩物治疗发生困难。所以，对进行凝血因子治疗的患者，应该检查他们抑制物的产生情况。
11. 确认抑制物的存在和滴度的量化是在实验室中进行的，最好使用改良的Nijmegen 或Bethesda 分析法（参见31页的“抑制物检测”部分）。（第1级） [59,60]
12. 对儿童而言，应该按下列要求检测其抑制物：每5个暴露日检测一次，直至第20个暴露日；在第21和第50个暴露日之间，每10个暴露日检测一次；一年至少检测二次，直至第150个暴露日。（第5级） [61]
13. 对暴露日超过150天的成年人，除了6-12月的评估外，对从前用适量因子浓缩物替代治疗有反应，而现在不出现反应的患者，有必要做抑制物评估。（第3级） [56,62-64]
14. 对所有接受强化治疗超过5天的患者，在最后一次输注后4周内，也应该对其进行抑制物检测。（第4级） [63,65]
15. 在手术之前或者回收率分析结果不如预期以及在术后对出血治疗的反应不理想时，也应该对抑制物进行评估。（第2级） [53,63,66]
16. 低反应性抑制物是指抑制物水平持续 < 5 BU/ml，而抑制物水平 ≥ 5 BU/ml即为高反应性抑制物。
17. 高反应性抑制物趋于持续存在。如果很长时间

没有接受治疗，滴度水平可能回落甚至检测不到，但再次输注特殊因子产品时，3到5日内可出现反复记忆性反应。

18. 一些低反应性抑制物可能是暂时性的，尽管最近使用了因子浓缩物，抑制物仍会在初始临床记录后的6个月内消失。
19. 用Bethesda 抑制物分析法可能检测不到滴度极低的抑制物，但是可以通过输注凝血因子后半衰期缩短（T-1/2）和/或恢复不良来反映。.

出血管理

1. 患者伴有抑制物产生的出血管理必须咨询有这方面处理经验的护理中心。（第5级） [63,67]
2. 治疗产品的选择应取决于抑制物的滴度、对药物的临床反应纪录、出血部位和性质。（第4级） [63,68]
3. 如果可能，对有低反应性抑制物的患者可用较大剂量的特异因子替代治疗，过量的因子活性可以中和抑制物，使出血停止。（第4级） [63,68]
4. 有高反应性抑制物病史但低滴度的患者，可以采用类似于急诊室的处理方法，直到3至5天后出现记忆性反应后，再用只含所缺因子的浓缩物治疗做进一步治疗。（第4级） [63,68]
5. 用猪血浆制备的猪凝血因子VIII 可有效用于某些患者的止血。在目前的临床试验中，血浆来源制剂正在被重组猪凝血因子VIII浓缩物所取代。
6. 当抑制物水平 ≥ 5 BU 时，如果不进行超大剂量持续输注治疗的话，用特异凝血因子替代治疗来抵抗抑制物的效果可能很差。
7. 可作为替代制剂的有：旁路制剂如重组因子VIIa (rFVIIa) 和凝血酶原复合物浓缩物（PCC），包括其活化形式制剂（APCC）。
8. 关节出血的治疗实践表明，二个剂量的rFVIIa 和一个剂量的APCC效力基本相当。（第2级） [69]。

9. 然而，值得注意的是某些患者对某种制剂的反应好于对其它制剂的反应，这一点强调了个体化治疗的需要。（第2级）[69,70]
10. 用凝血酶原复合物浓缩物（无论活化与否）治疗血友病B并存在FIX抑制物的患者，应该会出现记忆性免疫反应。因为这些浓缩物都含有FIX因子。
11. 另一方面，在用活化的凝血酶原复合物浓缩物治疗的血友病A患者中，出现既往症（anamnesis）的风险取决于浓缩物种类及其FVIII的含量，风险通常不大。据估计，APCC可在大约30%有FVIII抑制物的患者中引起记忆性反应。
12. 尽管人们对采用免疫抑制疗法治疗有抑制物的患者一直有兴趣，但是它们的作用尚不明确。对这种疗法是否能在患者治疗中有一席之地，还没有一致看法。
2. 在诱导免疫耐受治疗前，高反应性患者应该避免使用FVIII制剂，以便使抑制物滴度回落并避免抑制物持续的记忆性回升。一些患者也可能会对APCC中失活的FVIII分子产生记忆性反应。（第2级）[75]
3. 对诱导免疫耐受治疗的理想药物（产品或计量）仍然有待确定。最近一项比较50IU/kg一周三次和每日200IU/kg的国际性试验被暂停，原因是使用小剂量的被试验者中有安全性担忧（较多并发性的出血病例），目前在等待详细的分析结果及对分析数据的解释 [76]。
4. 中型/轻型血友病患者对诱导免疫耐受治疗的反应不太有利 [63]。
5. 采用诱导免疫耐受治疗对有抑制物的血友病B患者进行治疗的经验有限。治疗原则和以上治疗血友病A所提及的相似，但成功率却低得多，尤其是那些产生与过敏体质相关抑制物的患者。

血友病B患者的过敏反应

1. 在产生抑制物的血友病B患者中，有高达50%可能有严重过敏反应，包括对FIX因子的过敏。这种反应可能是抑制物产生的初始症状。
2. 对新诊断的血友病B患者，特别是那些有家族史和/或基因缺陷而易于产生抑制物的患者，用FIX浓缩物治疗的最初10-20次应该在能治疗严重过敏反应的诊所或医院内进行。以后也可能发生过敏反应，但程度会轻一些。（第4级）[71-72]

诱导免疫耐受

1. 对产生抑制物的严重血友病A患者，常可通过对其进行诱导免疫耐受（ITI）治疗来清除抑制物。（第2级）[73,74]

6. 在对FIX有严重过敏史的血友病B患者进行ITI治疗期间，可能会发生肾病综合征，且未必能逆转。

患者转换使用新的浓缩物

1. 绝大多数患者转换使用药品后不会导致抑制物的产生。
2. 但是也有极少数以前治疗过的患者在输注了新的FVIII浓缩物后产生了抑制物。
3. 在这些患者中，停止使用新产品后抑制物通常会消失。
4. 对转换使用新因子浓缩物的患者，应该监测其抑制物的产生情况。（第2级）[53]

6.3 血液传播性感染及其它与感染有关的并发症

1. 在20世纪80年代和90年代初期，通过凝血因子产品产生和传播的HIV、HBV和HCV，导致了血友病患者的高死亡率 [78,79]。
2. 在全世界开展的许多研究显示，通过凝血因子浓缩物传播HIV、HBV和HCV的现象几乎已经完全消除 [80,81]。
3. 这是实施严格降低风险措施的结果，这些措施包括精心筛选献血者和血浆、制造过程中有效的杀病毒手段，以及用于检测各种病原体的敏感诊断技术的不断进步[82]。
4. 重组因子浓缩物已在过去20多年中得到采用，特别是在发达国家。它们对降低感染风险做出了极大贡献。
5. 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，其诊断和灭除方法仍然是一个挑战[81,83,84]。
6. 在这个快速变化的领域中，随着新治疗方法不断出现，血液传播感染在血友病患者中得到了专业人员的成功控制。

血友病患者感染HIV的管理原则

1. 在治疗感染HIV的血友病患者方面的知识和专业技能目前还仅限于病例系列和报告。所以，对感染HIV的血友病患者治疗的信息主要来自用于非血友病患者的各项治疗指南。
2. 作为血液预警（hemovigilance）计划的一部分，至少每6-12个月或者临床上需要时，应该对所有用未经适当病毒灭活血浆来源产品治疗的血友病患者进行HIV检查。（第4级）[85]
3. 对血友病患者HIV的诊断、咨询、治疗和监控以及对HIV相关并发症的治疗，应该与非血友病患者一样。（第2级）[86,87]
4. 目前在可使用的抗HIV药物中尚无对血友病患者出现禁忌症。（第5级）[88-90]

血友病患者感染HCV的管理原则

1. 血友病患者的HCV评估应包括：
 - 抗-HCV血清学研究，以确定感染途径
 - 抗-HCV阳性患者的 HCV聚合酶链反应（PCR）
 - HCV PCR阳性患者的 HCV基因型
 - 肝功能检查以及对纤维化和肝脏结构非侵入性评估。
2. 目前对HCV治疗的标准药物是聚乙二醇干扰素（PEG-INF）和病毒唑，能给61%的血友病患者持久的病毒学反应。（第1级）[91-96]
3. 结合这些药物的各种新的抗病毒治疗可以提高持久的病毒学反应率 [97]。
4. 估计HCV 基因型 1和HIV 合并感染对抗-HCV治疗的反应较差。
5. 在无法清除HCV的情况下，建议对终末期肝脏并发症做定期（每6-12个月）监测。（第3级）[98]

血友病患者感染HBV的管理原则

1. 至少每6-12个月或者有临床需要时，应该对使用未经适当病毒灭活血浆来源产品治疗的血友病患者进行乙型肝炎抗原和抗乙型肝炎病毒检查。（第4级）[99]
2. 活动性HBV感染应该依照当地的传染病指南和规程处理。
3. 应对没有HBV免疫性的患者接种疫苗。应该在接种疫苗后重新检查保护性血清转化。（第4级）[99-101]
4. 没有血清转化的血友病患者应该用乙型肝炎疫苗剂量的2倍重新接种疫苗。（第4级）[99,102]

血友病患者细菌感染管理原则

1. 血友病患者细菌感染的风险因素有：静脉导管插入、手术关节成形术和其它手术干预治疗。[103-105]

2. 一般来说，应该避免用关节抽吸法治疗关节血肿，除非在适当因子替代治疗和严格的无菌条件下早期实施，以防感染 [106,107]。
3. 出血会延误康复并加重感染，所以应该很好地加以控制 [108]。
4. 在感染HIV的患者（PWH）中控制感染源极为重要 [109,110]。

参考文献

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
3. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
5. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slatery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
6. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1228-36.
7. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
8. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
9. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
10. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
12. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.
18. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1):e211-e216.
19. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
20. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imaging Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system

- for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
25. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
 26. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
 27. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
 28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
 29. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
 30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
 31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
 32. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
 33. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
 34. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
 35. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5):822-31.
 36. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
 37. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
 38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
 39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
 40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
 41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
 42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
 43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
 44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
 45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.
 46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002; 8(2):104-11.
 47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.
 48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
 49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandy M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
 50. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1741-3.
 51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
 52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery--a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1):S39-41.
 53. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board.

- Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
 55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 → Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
 56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
 57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
 58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
 59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
 60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
 61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
 62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1):e202-10.
 63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
 64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
 65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
 66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
 67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
 68. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256-63.
 69. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.
 70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
 71. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
 72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.
 73. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
 74. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
 75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1:216-25.
 76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
 77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
 78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.

79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995;345(8960):1309.
80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.
85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995;85(9):2337-46.
88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006517.
89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD008740.
90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008651.
91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
95. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.
98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.

104. Monch H, Kostering H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986; 9(4):239-40.
105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494-503.
107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemophilia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.
109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.
110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002 May;8(3):360-8.

7 因子水平和治疗疗程

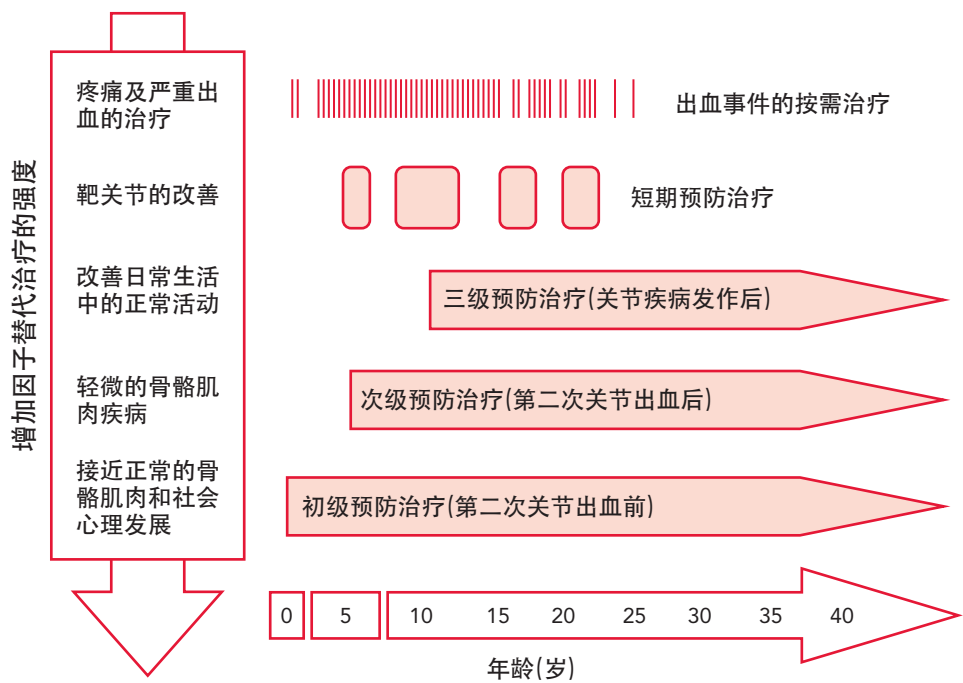
7.1 因子替代治疗方案的选择

1. 图7-1显示出可能的因子替代治疗方案和总体疾病转归之间的相互关系，描述了在选定凝血因子浓缩物剂量和治疗方案时需要做出的各种选择。

2. 尽管为了拥有完全正常的生活，应该坚持因子替代治疗的最终目标，但在任何情况下，对血友病患者来说这是不可能立即实现的。
3. 在全世界各地，治疗药物的获得情况差别很大，所以对血友病患者的治疗总有一个用药的剂量范围。随着时间的推移和全球治疗药品获取情况的改善，会增加原本较小的剂量。

4. 表7-1和表7-2说明了在血浆因子峰值水平及替代治疗疗程方面通常遵守的原则，反映了各个国家

图7-1 对不同龄患者的凝血因子替代治疗策略及其对疾病转归的影响。



摘自《输血》杂志 2008 Sep;6 Suppl 2:s4-11

的不同做法。表7-1说明了没有严重资源财力限制国家的做法，而表7-2则反映了治疗药物有限国家的治疗实践。

5. 表7-2中列出治疗骨骼肌肉出血的较小剂量，只能做到避免大关节成为靶关节和致残性畸形。
6. 业已表明表7-1中列出的较高剂量可避免关节损伤，但最佳剂量仍有待于确定。
7. 证明因子替代治疗剂量和方案的骨骼肌肉出血转归的观察性研究对解释所研究的这些问题有极其重要的作用。
8. 在不同国家或同一个国家的不同治疗中心，预防性因子浓缩物替代治疗的剂量是不同的。
9. 在资源较少受限的国家（详细资料可参见第1部分），预防性因子替代治疗的常用剂量是每次**25-40 IU/kg**，每周**2-3**次。[1-3]
10. 在因子浓缩物供应受到较大限制的情况下，预防性治疗可用每周 **2-3**次，每次**10-20 IU/kg**的较低剂量开始治疗。（第2级）[4,5]

表7-1 推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（没有严重资源财力限制国家）[6]

出血类型	血友病A		血友病B	
	预期水平 (IU/dl)	疗程（天）	预期水平 (IU/dl)	疗程（天）
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 (除髂腰肌)	40–60	2–3，若反应不充分有时 延长	40–60	2–3，若反应不充分有时 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，有时延长，作为物理 治疗期间的预防	30–60	3–5，有时延长，作为物理 治疗期间的预防
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 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14	40–60 30–50 20–40	1–3 4–6 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7-2推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（资源财力严重受限国家）

出血类型	血友病A		血友病B	
	预期水平 (IU/dl)	疗程（天）	预期水平 (IU/dl)	疗程（天）
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/无神经血管损害 (除髂腰肌)	10–20	2–3，若反应不充分有时延长	10–20	2–3，若反应不充分有时延长
髂腰肌和深层肌，有神经血管损伤或大量失血				
■ 起始	20–40		15–30	
■ 维持	10–20	3–5, 有时延长，作为物理治疗期间的预防	10–20	3–5，有时延长，作为物理治疗期间的预防
中枢神经系统/头部				
■ 起始	50–80	1–3	50–80	1–3
■ 维持	30–50 20–40	4–7 8–14	30–50 20–40	4–7 8–14
咽喉和颈部				
■ 起始	30–50	1–3	30–50	1–3
■ 维持	10–20	4–7	10–20	4–7
胃肠				
■ 起始	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 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 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

参考文献

1. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999 Jun;105(4):1109-13.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):181-8.
3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011 Apr;9(4):700-10.
4. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001 Sep;7(5):446-52.
5. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):70-4.
6. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1(S1):8-13.

附录I: 牛津循证医学中心 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) 2011 年 证据质量分级

问题	第 1 步 (第1级*)	第 2 步 (第2级*)	第 3 步 (第3级 *)	第 4 步 (第4级*)	第 5 步 (第5级)
该问题常见吗?	局部和最新随机抽样调查 (或普查)	对与局部情况匹配的调查所做的系统评价**	局部的非随机抽样**	病例系列**	不适用
这个诊断性或监测性测试准确吗? (诊断)	有贯彻应用的参考标准和盲法的横断面研究的系统评价	有贯彻应用的参考标准和盲法的个别横断面研究	非连续性研究或者无贯彻的参考标准的研究**	病例对照研究, 或低质量或者非独立参考标准**	基于机制的推理
如果我们不增加某种治疗将会发生什么? (预后)	初始队列研究的系统评价	初始队列研究	队列研究或随机临床试验的对照研究对象*	病例系列或病例对照研究, 或低质量预后队列研究**	不适用
这次干预治疗有帮助吗? (治疗的益处)	随机临床试验或单病例试验的系统评价	有显著效果的随机临床试验或观察性研究	非随机对照队列/随访研究**	病例系列、病例对照研究或者历史对照研究**	基于机制的推理
常见的危害是什么? (治疗引起的危害)	随机临床试验的系统评价, 巢式病例对照研究的系统评价, 对您提出问题有关的患者做的单病例临床试验, 或者有显著效果的观察性研究	有显著效果的个别随机临床试验或 (特别的) 观察性研究	如果有足够的试验数量排除某种常见的危害, 非随机对照队列/随访研究 (药品上市后监督) (对长期危害, 必须有足够长的随访时间) **	病例系列、病例对照或者历史对照研究**	基于机制的推理
罕见的危害是什么? (治疗引起的伤害)	随机临床试验或单病例临床试验的系统评价	有显著效果的随机临床试验或 (特别的) 观察性研究			
这个 (早期检测) 测试值得吗? (筛查)	随机临床试验的系统评价	随机临床试验	非随机临床对照队列/随访研究**	病例系列、病例对照或者历史对照研究**	基于机制的推理

* 根据研究质量、不准确性、间接性 (研究PICO与问题PICO不匹配), 分级水平可能会降低, 原因是各项研究之间存在不一致性, 或者由于绝对效应量非常小; 如果有很大或者非常大的效应量, 分级水平可能会提高。

** 系统评价通常总是要优于个别研究。

OCEBM 证据质量分级工作组* 牛津循证医学中心 “牛津2011年证据质量分级” <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>