

去氨加压素治疗15例血管性血友病患者的临床观察

侯梦佳 余自强 马珍妮 张威 白露 曹丽娟 苏健 沙萍萍 王兆钺 阮长耿
江苏苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,国家卫计委血栓与止血重点实验室,
血液学协同创新中心,苏州 215006

通信作者:余自强,Email:yuziqiang@suda.edu.cn

【摘要】 目的 探讨去氨加压素(DDAVP)在血管性血友病(VWD)诊断和治疗中的应用价值。**方法** 对2016年3月至2018年8月期间15例接受DDAVP治疗的VWD患者进行分析,观察治疗反应及患者用药前及用药后2 h凝血因子Ⅷ活性及血管性血友病因子(VWF)相关指标变化。**结果** 15例VWD患者中,男7例,女8例,中位年龄23(6~46)岁。9例1型VWD患者中,7例达完全反应;1例2A型VWD患者达完全反应,5例3型VWD患者无反应。对5例患者进行VWF多聚体分析,结合其他VWF相关检测指标,DDAVP治疗效果与患者疾病分型相符合。**结论** DDAVP对1型VWD患者可达到较好疗效,对部分2型VWD及3型VWD患者反应不佳;VWD患者对DDAVP的治疗反应对治疗选择具有重要意义。

【关键词】 血管性血友病; 去氨加压素; 血管性血友病因子; 治疗结果

基金项目: 国家自然科学基金(81600106);江苏省科教强卫工程-临床医学中心资助项目(YXZX2016002);苏州市科技计划(SYS201610)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.009

Clinical observation of desmopressin in the treatment of 15 patients with DDAVP

Hou Mengjia, Yu Ziqiang, Ma Zhenni, Zhang Wei, Bai Xia, Cao Lijuan, Su Jian, Sha Pingping, Wang Zhao Yue, Ruan Changeng

Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology; Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health; Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Yu Ziqiang, Email: yuziqiang@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess the significance of DDAVP use in the diagnosis and treatment of VWD. **Methods** An analysis of 15 VWD cases who referred to Hematology Division of First affiliated Hospital of Soochow University and treated with DDAVP from March 2016 to August 2018 was conducted. Efficacy and treatment response of DDAVP were monitored by observations of changes in factor VIII procoagulant (FVIII:C) and von Willebrand Factor (VWF) related indicators before and 2 h after DDAVP injection. **Results** Of 15 cases with VWD, 7 males and 8 females with a median age of 23(6-46) years, 7 of 9 type I VWD patients achieved complete response(CR), 1 type 2A VWD case CR, 5 type 3 VWD ones no response (NR). The VWF multimer analysis in 5 patients combined with other plasma VWF values were in accordance with the known diagnosis. **Conclusions** DDAVP was effective in most type 1 patients, and ineffective in some type 2 and almost all type 3 cases. It was helpful for diagnosis and subsequent treatment planning.

【Key words】 von Willebrand diseases; Desmopressin; von Willebrand factor; Treatment outcome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81600106); The Project of Invigorating Health Care through Science, Technology and Education, Jiangsu Province Key Medical Center (YXZX2016002) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD); Suzhou Science and Technology Project (SYS201610)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.009

去氨加压素(DDAVP)是一种血管加压素类似物,通过作用于血管内皮细胞上的2型血管加压素受体,刺激血管内皮细胞内的Weibel-Palade小体释放血管性血友病因子(VWF)及凝血因子Ⅷ(FⅧ),提高血浆VWF、FⅧ及组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平达到止血效果^[1],是一种临床上常用的止血药。有研究表明,当DDAVP通过静脉方式给药时,可在短时间内增加循环中FⅧ及VWF活性至基础水平的2~5倍^[2],主要用于血管性血友病(VWD)患者轻、中度出血以及牙科手术、外科小手术的止血。近年来研究发现,通过观察初诊VWD患者对DDAVP的治疗反应有助于VWD的分型诊断,并从而指导后续治疗方案的选择^[3]。目前国内关于DDAVP针对VWD患者临床疗效的数据分析较少,本研究我们对15例VWD患者DDAVP治疗前后实验室指标和疗效进行观察。

病例与方法

一、病例资料

2016年3月到2018年8月在苏州大学附属第一医院血液科门诊接受DDAVP治疗的15例VWD患者纳入研究。其中男7例,女8例,中位年龄23(6~46)岁。根据国际止血与血栓协会(ISTH)推荐诊断标准^[4]及2012年血管性血友病诊断及治疗中国专家共识^[5],9例患者诊断为1型VWD,1例患者诊断为2A型VWD,5例患者诊断为3型VWD。所有患者接受DDAVP治疗前均签署知情同意书。

二、DDAVP治疗方案

所有VWD患者均接受DDAVP 0.3 μg/kg加入100 ml生理盐水持续静脉输注,用药过程中输注时间不短于30 min。用药前及用药后2 h在静息状态下抽取静脉血(以0.106 mol/L枸橼酸钠1:9抗凝),3 000×g离心5 min,取血浆分装,冻存于-80℃备检。DDAVP输注过程及结束后观察患者不良反应。

三、仪器和试剂

DDAVP用药前后血浆VWF抗原(VWF:Ag)、VWF瑞斯托霉素辅因子活性(VWF:Rco)、VWF胶原结合试验(VWF:CB)、FⅧ活性(FⅧ:C)、VWF:Rco/VWF:Ag,VWF多聚体分析测定应用以下仪器和试剂:HRP-兔抗人VWF多抗(丹麦Dako公司产品),ECL显影液(上海普飞生物技术有限公司产品),蛋白电泳夹心式垂直电泳槽(美国Bio-Rad公司产品),凝胶成像仪(美国Bio-Rad公司产品),全

自动凝血测定仪ACL-TOP和ACL-ACUSTAR及配套试剂(西班牙沃芬公司产品)。

四、VWF多聚体电泳分析

将收集的待测血浆、正常混合血浆分别按1:39的比例与样品缓冲液混合,60℃孵育20 min,冷却至室温后短暂离心。配制1.3%琼脂糖凝胶,按每孔5 μl上样。4℃下100 V恒压电泳180 min。电泳结束后,去离子水洗涤2次(每次5 min),超净台中过夜风干。50 g/L脱脂奶粉PBST室温封闭2 h。用0.5% PBST洗膜2次(每次5 min),加入1:1 000的VWF多克隆抗体孵育2 h,0.5% PBST洗膜5次(每次8 min),ECL A液及B液各0.8 ml,充分混匀,作用1 min后显影,凝胶成像仪下拍照成像。

五、疗效评估

疗效评估采用Stephen提出的评估标准^[6]:①完全反应(CR):VWF各项检测指标上升至正常范围;②部分反应(PR):VWF各项检测指标上升至30%及正常下限之间;③无反应(NR):VWF各项指标检测不能达到有效止血水平。

结果

一、DDAVP用药前后血浆VWF相关指标检测结果

9例1型VWD患者及5例3型VWD患者DDAVP用药前及用药后2 h血浆VWF:Ag、VWF:Rco、VWF:CB、FⅧ:C、VWF:Rco/VWF:Ag、VWF:CB/VWF:Ag等指标检测结果分表见表1、表2。2A型VWD患者用药前、后VWF相关指标见表3。

二、疗效评估

1. 1型VWD患者DDAVP疗效:9例1型VWD患者中,7例患者VWF相关指标上升至正常范围,提示完全反应;1例患者(例1)VWF相关指标测定值较用药前升高3~4倍,提示部分反应;另1例患者(例5)VWF各项指标检测均不能达到有效止血水平,提示无反应。上述5例患者VWF:Rco/VWF:Ag比值在DDAVP治疗前后均维持在正常值水平。例1、3、5患者用药前后血浆VWF多聚体分析结果未见明显大分子量多聚体缺失,符合1型VWD诊断。

2. 2型VWD患者DDAVP疗效:患者VWF:Ag较用药前基础水平上升3倍,可达正常范围,提示完全反应。但VWF:Rco上升不足50%,且VWF:Rco/VWF:Ag比值水平在DDAVP治疗后进一步下降,

表1 9例1型VWD患者DDAVP用药前及用药后2h血浆VWF相关指标检查结果

例号	VWF:Ag(%)		VWF:Rco(%)		VWF:CB(%)		FⅧ:C(%)		VWF:Rco/VWF:Ag		VWF:CB/VWF:Ag		不良反应	疗效
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后		
1	8.5	33.5	5.6	25.8	3.2	16.5	26.8	108.2	0.66	0.77	0.38	0.49	面热	部分反应
2	8.0	76.5	10.5	88.5	9.6	54.6	32.0	200.0	1.31	1.16	1.20	0.71	无	完全反应
3	19.6	70.6	23.0	55.9	26.9	54.0	17.4	149.0	1.17	0.79	1.37	0.77	无	完全反应
4	19.7	205.1	21.1	144.3	11.9	124.7	70.0	165.0	1.07	0.70	0.60	0.61	面热、面色潮红	完全反应
5	5.2	17.7	3.0	12.7	1.9	9.8	36.0	156.0	0.58	0.72	0.37	0.55	面热、面色潮红	无反应
6	8.0	56.0	8.2	65.4	/	/	17.0	66.0	1.02	1.16	/	/	面热、面色潮红	完全反应
7	30.0	83.0	27.2	62.6	/	/	52.0	78.0	0.90	0.75	/	/	无	完全反应
8	9.0	57.0	8.6	58.2	/	/	17.0	98.0	0.95	1.02	/	/	轻度结膜充血	完全反应
9	8.0	64.0	10.0	86.8	/	/	14.0	120.0	1.25	1.35	/	/	面热、面色潮红	完全反应

注:VWD:血管性血友病;VWF:血管性血友病因子;DDAVP:去氨加压素;VWF:Ag:VWF抗原;VWF:Rco:VWF瑞斯托霉素辅因子活性;VWF:CB:VWF胶原结合试验;FⅧ:C:凝血因子Ⅷ活性;/:未查

表2 5例3型VWD患者DDAVP用药前及用药后2h后血浆VWF相关指标检查结果

例号	VWF:Ag(%)		VWF:Rco(%)		VWF:CB(%)		FⅧ:C(%)		VWF:Rco/VWF:Ag		VWF:CB/VWF:Ag		不良反应	疗效
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后		
10	0.3	0.3	0.5	0.5	0.5	0.5	3.0	4.0	1.67	1.67	1.67	1.67	面热	无反应
11	1.0	1.0	3.6	4.0	1.9	1.9	2.0	2.0	3.60	4.00	1.90	1.90	轻度结膜充血	无反应
12	1.0	8.0	2.2	7.6	/	/	11.0	22.0	2.2	0.95	/	/	面热、面色潮红	无反应
13	0.5	0.5	0.5	0.5	/	/	2.0	2.0	1.00	1.00	/	/	心动过速	无反应
14	0.5	0.5	0.5	0.5	/	/	2.0	2.0	1.00	1.00	/	/	无反应	无反应

注:VWD:血管性血友病;VWF:血管性血友病因子;DDAVP:去氨加压素;VWF:Ag:VWF抗原;VWF:Rco:VWF瑞斯托霉素辅因子活性;VWF:CB:VWF胶原结合试验;FⅧ:C:凝血因子Ⅷ活性;/:未查

表3 2A型VWD患者DDAVP用药前及用药后2h后血浆VWF相关指标检查结果

时间	VWF:Ag(%)	VWF:Rco(%)	VWF:CB(%)	FⅧ:C(%)	VWF:Rco/VWF:Ag	VWF:CB/VWF:Ag
治疗前	37.0	21.0	15.6	23.0	0.57	0.42
治疗后	166.6	37.1	17.7	192.0	0.22	0.11
参考值	50.0~200.0	50.0~200.0	50.0~200.0	50.0~150.0	>0.60	>0.60

注:VWD:血管性血友病;VWF:血管性血友病因子;DDAVP:去氨加压素;VWF:Ag:VWF抗原;VWF:Rco:VWF瑞斯托霉素辅因子活性;VWF:CB:VWF胶原结合试验;FⅧ:C:凝血因子Ⅷ活性

且用药前后血浆VWF多聚体分析提示大分子VWF多聚体未见改善,符合2A型VWD诊断。

3. 3型VWD患者DDAVP疗效:5例3型VWD患者VWF相关指标测定值较用药前基础水平基本无变化或轻度上升,均未达到有效止血水平,提示无反应。例10、例11两例患者用药前后血浆VWF多聚体分析结果符合3型VWD诊断。

三、不良反应

8例患者在用药过程中出现短暂面热及面部潮红表现,其中2例同时伴有轻度心动过速,2例患者出现轻度结膜充血。上述不良反应患者均可耐

受,均未行特殊处理。

讨 论

VWD是最常见的遗传性出血性疾病,发病率约为0.1%^[7]。其主要发病机制是因为VWF基因本身或其他相关基因突变,导致VWF数量或质量异常。由于疾病本身在发病机制和出血表现上存在较大异质性,且大多数医院未能开展相关检测项目,目前国内对VWD的诊断及治疗水平有待提高。因此,为提高VWD的诊疗水平,尝试与探索新技术新方法至关重要。现有国内外VWD诊疗指南

或专家共识均推荐DDAVP应用于轻型出血VWD患者的治疗^[8-10]。新近临床研究发现,分析VWD患者对DDAVP的治疗反应有助于VWD的鉴别诊断,对后续治疗方案选择具有重要意义^[8-10]。

VWD诊断通常参考以下标准^[10]:有自发性出血或外伤、手术后出血增多史;血浆VWF活性显著降低;符合常染色体显性或隐性遗传规律。VWF相关实验室检查指标包括血浆VWF:Ag、VWF:Rco、VWF:CB、FⅧ:C、VWF:Rco/VWF:Ag、VWF:Rco/VWF:Ag、VWF多聚体分析及基因检测等。但实际临床中,由于检测技术受限,大多数医院仅测定VWF:Ag、VWF:RCo、FⅧ:C并据此对VWD进行诊断^[10-11],难以对VWD的一些亚型进行鉴别。因此,寻求简便易行的鉴别诊断方法对提升VWD的诊治水平不可或缺。

欧洲临床、实验室和分子标准ECLM^[12-13]认为通过测定DDAVP用药后FⅧ活性及VWF相关指标的变化,可辅助区分1型及2型VWD的各种亚型,并可协助阐明纯合子及复合杂合子3型VWD和严重的1型VWD之间的分子学差异。张平等^[14]通过应用全自动凝血测定仪ACL-TOP和ACL-ACUSTAR及配套试剂,对70例正常人及标准血浆进行FⅧ及VWF相关指标进行测定,结果提示该测试方法可测定多项VWF相关指标,且具有较高的准确性及可靠性。

本研究对15例VWD患者进行DDAVP用药前后FⅧ及VWF相关指标测定,多数患者对DDAVP治疗反应情况与预期基本一致,但有3例患者的治疗反应值得进一步分析:例1初步诊断1型VWD,但该患者对DDAVP治疗反应程度未达到完全反应标准,由于其VWF:Rco/VWF:Ag比值在用药前后均 >0.6 ,结合VWF多聚体分析结果,提示无大分子量VWF多聚体缺失,诊断仍确定为1型VWD,其对DDAVP反应不佳考虑可能与VWF合成障碍相关,明确的发病机制需依赖进一步的基因测序检查;1例初步诊断为2型VWF的患者及例5患者DDAVP用药前VWF:Rco/VWF:Ag分别为0.57、0.58,均位于2型VWD诊断标准的临界值,通过对DDAVP用药后实验室指标进行测定,结合VWF多聚体分析,前者在DDAVP用药2h后VWF:Rco/VWF:Ag比值降低为0.22,且多聚体分析结果提示大分子量多聚体缺失,结合患者既往无血小板减少病史,明确诊断为2A型VWD;例5 DDAVP用药2h后VWF:Rco/VWF:Ag比值为0.72,且多聚体分析未见大分

子量多聚体缺失,仍诊断为1型VWD。

目前,VWD的治疗手段主要包括促进VWF及FⅧ分泌的DDAVP治疗和含VWF的血浆浓缩物的替代治疗。其中DDAVP因其来源广泛、价格低廉,以及避免了血源性产品病毒感染的风险性,已经成为了治疗VWD和轻型血友病的主要方案^[15]。Castaman等^[16]进行的一项前瞻性研究发现,在77例诊断为1型VWD的患者中,DDAVP有效率达96%,并能将血浆VWF水平在短时间内提高2~5倍,提示DDAVP在1型VWD的治疗中通常可取得较好疗效。但Federici等^[17]研究发现,在40例2型VWD患者中,DDAVP有效率仅为13%,提示DDAVP对部分2型VWD反应不佳。与此同时,针对2B型VWD患者是否可应用DDAVP仍存在临床争议性,有学者认为从储存部位释放的大分子VWF与GPⅠb的亲合力增加,可能会造成2B型VWD患者血小板的过度聚集及血小板减少^[18]。但目前也有应用DDAVP治疗2B型VWD患者成功的报道,治疗后患者的出血时间缩短或被纠正,但实验室检查仍伴有不同程度的血小板减少^[19]。Akin等^[10]研究显示,上述血小板减少反应可能是体外试验中形成的假性血小板减少,在实际临床应用中,针对2B型VWD,DDAVP可能是安全有效的。3型VWD根据其发病机制,表现为VWF浓度重度降低或缺如,通常对DDAVP治疗无反应。由于患者个体对DDAVP反应不同,因而对初诊的VWD患者观察DDAVP治疗反应十分必要,根据其DDAVP治疗的生物学反应程度,对后续治疗方案的选择具有重要意义,可避免不必要的替代治疗方案、减少因替代治疗造成的抗体生成。

DDAVP用药过程中的常见副作用包括轻度皮肤血管扩张导致的面热、面色潮红、心动过速、以及头痛等^[20]。上述不良反应通常较易耐受。潜在的严重不良反应包括稀释性低钠血症,易引起癫痫发作,尤其是老人及儿童。Mason等^[21]对69例遗传性出血性疾病患者进行了DDAVP治疗,同时限制液体摄入量,在取得良好止血效果的同时,未观察到伴有临床症状的低钠血症发生。提示在DDAVP用药过程中同时注意液体量的摄入,可在绝对对数情况下避免严重并发症的发生。

本研究结果初步显示,DDAVP对1型VWD患者可达到较好的疗效,对部分2型VWD及3型VWD患者反应不佳。推荐对初诊的VWD患者进行DDAVP疗效评估,这在进一步明确诊断和治疗

选择上有重要意义。

参考文献

- [1] Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, et al. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106 (1):107-116. DOI: 10.1172/JC19516.
- [2] Di Perna C, Riccardi F, Franchini M, et al. Clinical efficacy and determinants of response to treatment with desmopressin in mild hemophilia A [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39 (7):732-739. DOI: 10.1055/s-0033-1354418.
- [3] Akin M, Karapinar DY, Balkan C, et al. An evaluation of the DDAVP infusion test with PFA-100 and VWF activity assays to distinguish vWD types in children [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17 (5): 441- 448. DOI: 10.1177/1076029610366440.
- [4] Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(10):2103-2114. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血管性血友病诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (11): 980- 981. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2012.11.023.
- [6] Opat SS, Shortt J, Gorniak MB, et al. The clinical utility of the 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin (DDAVP) trial in the management of patients with von Willebrand disease: a retrospective study [J]. *Blood*, 2006,108:1033.
- [7] Bowman M, Hopman WM, Rapson D, et al. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (1):213-216. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03661.x.
- [8] Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A, et al. How I treat von Willebrand disease [J]. *Blood*, 2009, 114 (6):1158-1165. DOI: 10.1182/blood-2009-01-153296.
- [9] Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA) [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(2):171-232. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x.
- [10] Akin M, Karapinar DY, Balkan C, et al. An evaluation of the DDAVP infusion test with PFA-100 and VWF activity assays to distinguish vWD types in children [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17 (5): 441- 448. DOI: 10.1177/1076029610366440.
- [11] Favaloro EJ. Laboratory identification of von Willebrand disease: technical and scientific perspectives [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(5):456-471. DOI: 10.1055/s-2006-947859.
- [12] Michiels JJ, Smejkal P, Penka M, et al. Diagnostic differentiation of von willebrand disease types 1 and 2 by von Willebrand factor multimer analysis and DDAVP challenge test [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23 (6):518- 531. DOI: 10.1177/1076029616647157.
- [13] Michiels JJ, Batorova A, Prigancova T, et al. Changing insights in the diagnosis and classification of autosomal recessive and dominant von Willebrand diseases 1980- 2015 [J]. *World J Hematol*, 2016, 5(3): 61-74. DOI: 10.5315/wjh.v5.i3.61.
- [14] 张平, 余自强, 张晓辉, 等. 采用全自动标准化方法检测正常人血浆 VWF 水平及其影响因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (2): 146- 152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2017.02.012.
- [15] Windyga J, Dolan G, Altisent C, et al. Practical aspects of DDAVP use in patients with von Willebrand Disease undergoing invasive procedures: a European survey [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(1):110-120. DOI: 10.1111/hae.12763.
- [16] Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD [J]. *Blood*, 2008, 111 (7):3531-3539. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109231.
- [17] Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study [J]. *Blood*, 2004, 103 (6):2032-2038. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2072.
- [18] Michiels JJ, van Vliet HH, Berneman Z, et al. Intravenous DDAVP and factor VIII-von Willebrand factor concentrate for the treatment and prophylaxis of bleedings in patients With von Willebrand disease type 1, 2 and 3 [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2007, 13(1):14-34. DOI: 10.1177/1076029606296399.
- [19] Casonato A, Sartori MT, de Marco L, et al. 1-Desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) infusion in type IIB von Willebrand's disease: shortening of bleeding time and induction of a variable pseudothrombocytopenia [J]. *Thromb Haemost*, 1990, 64(1):117-120.
- [20] Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy [J]. *Blood Transfus*, 2009, 7 (2):117- 126. DOI: 10.2450/2008.0052-08.
- [21] Mason JA, Robertson JD, McCosker J, et al. Assessment and validation of a defined fluid restriction protocol in the use of subcutaneous desmopressin for children with inherited bleeding disorders [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(5):700-705. DOI: 10.1111/hae.12949.

(收稿日期:2018-08-08)

(本文编辑:徐茂强)