

血友病性骨骼肌肉病变的外科治疗

冯宾¹ 朱威¹ 高鹏¹ 张保中¹ 刘勇¹ 林进¹ 钱文伟¹ 王书杰² 朱铁楠²
邱贵兴¹ 赵永强² 翁习生¹

¹中国医学科学院北京协和医院骨科,北京 100730;²中国医学科学院北京协和医院血液科,北京 100730

通信作者:翁习生,Email:xshweng@medmail.com.cn;赵永强,Email:zhaoyq@pumch.cn

【摘要】 目的 探讨血友病性骨骼肌肉病变的外科手术治疗方法及围手术期凝血因子消耗情况。**方法** 回顾性分析1996年1月至2019年12月在中国医学科学院北京协和医院骨科因骨骼肌肉病变接受手术治疗的261例血友病患者。根据手术创伤大小选择凝血因子替代治疗方案。记录病变的临床表现、手术种类、围手术期凝血因子消耗、输血率及再手术情况,对比单次麻醉下单部位手术与多部位手术的凝血因子消耗及费用。**结果** 261例患者均为男性,平均年龄为30.6(6~65)岁。血友病A 235例,血友病B 26例;重型(因子活性<1%)141例,中间型(因子活性1%~5%)91例,轻型(因子活性>5%)29例。共施行手术338例次(关节内出血及关节炎226例次、血友病并发肌腱肌膜出血挛缩61例次、血友病假瘤45例次、其他6例次)。338例手术中,大型手术270例(79.9%),关节置换203例(60.1%)。因手术部位病变复发再手术14例,再致残率为4.2%。共55例(21.1%)患者在围手术期接受红细胞输注。血友病A患者术前FⅧ的平均用量为(44.4±8.1)IU/kg,术后2周内FⅧ总用量平均为(647±177)IU/kg(40 962 IU)。术后3个月康复期内,6例(2.3%)患者发生手术部位再出血。7例患者术后检出FⅧ抑制物,平均抑制物水平为(13.7±11.2)BU/ml。单次麻醉下多关节手术组(68例)与单关节手术组凝血因子消耗量及费用差异无统计学意义。**结论** 针对血友病性骨骼肌肉病变,在合理补充凝血因子条件下,根据病变的具体情况选择合适的手术治疗方案是有效的缓解症状的方法。单次麻醉及凝血因子替代治疗下进行多关节手术不增加凝血因子消耗,具有更佳的成本效益。

【关键词】 血友病; 肌肉骨骼系统病变; 手术治疗; 凝血因子; 多关节手术

基金项目:国家自然科学基金(81871740)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.004

Orthopedic treatment of musculoskeletal disorders in hemophilic patients

Feng Bin¹, Zhu Wei¹, Gao Peng¹, Zhang Baozhong¹, Liu Yong¹, Lin Jin¹, Qian Wenwei¹, Wang Shujie², Zhu Tianan², Qiu Guixing¹, Zhao Yongqiang², Weng Xisheng¹

¹ Department of Orthopaedic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ² Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Weng Xisheng, Email: xshweng@medmail.com.cn; Zhao Yongqiang, Email: zhaoyq@pumch.cn

【Abstract】 Objective To study the orthopedic treatment strategy for hemophilia complicated with musculoskeletal disorders as well as the peri-operative consumption of clotting factor. **Methods** Total 338 orthopedic surgeries were performed for 261 patients, average age of 30.6 y (6–65 y), with hemophilia between January 1996 and December 2019 at our institute. Two hundred and twenty-six patients presented with bleeds within the joints. Sixty-one patients presented with intramuscular bleeds, 45 presented with hemophilic pseudotumors, and six presented with miscellaneous complaints. Strategy of clotting factor replacement therapy was designed as per differences in the level of the operation procedure. Information regarding clinical manifestation, operative strategy, clotting factor consumption, and re-operation for complications was retrospectively recorded. The costs for multiple joint procedure and single joint procedure were studied. **Results** We found that 270 of the 338 surgical procedures were major surgical procedures (79.9%). There were 203 procedures of joint arthroplasty (60%). Fourteen patients underwent

reoperations for local recurrence (4.2%). The average factor VIII consumption before the surgery was 44.4 ± 8.1 IU/kg. The average FVIII consumption within postoperative 2 weeks was $40\ 962$ IU (647 ± 177 IU/kg). Seven type A hemophilic patients developed FVIII inhibitor following the surgical procedure, with an average level of 13.7 ± 11.2 BU/mL. Sixty-eight patients underwent multiple joint procedures under one anesthesia session (26%). There was no significant difference in the factor consumption between the multiple joint procedure and single joint procedure. **Conclusions** Surgical treatment was found to be effective for hemophilic arthropathy and lesion of the musculoskeletal apparatus, with the clotting factor replacement therapy. Multiple joint procedures under one anesthesia were more cost effective for patients with hemophilia, with less factor consumption than staged single joint procedure.

【Key words】 Hemophilia; Muscularskeletal disorder; Surgical treatment; Plotting factor; Multiple joint procedure

Fund program: National Natural Sciences Foundation of China (81871740)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.004

血友病是缺乏凝血因子VIII(FVIII)或IX(FIX)的遗传性出血性疾病,90%的出血发生于骨骼肌肉,其中关节出血占80%^[1],以膝、肘、踝关节居多(占80%)^[2]。关节内出血可致血友病性关节炎、软骨破坏,晚期致关节畸形和严重功能受限。肌肉骨骼反复出血形成包裹性血肿,进行性增大可侵蚀和压迫周围骨与软组织,形成血友病假瘤,也可导致肢体功能障碍,致残率可达85%。手术治疗是终末期血友病性关节炎和假瘤的有效治疗手段,可以纠正畸形、减轻疼痛,恢复关节和肢体功能^[1,3]。我院自1996年开展血友病骨关节病变的外科治疗,本文在既往研究的基础上^[4],进一步总结外科治疗病例的有效性和安全性,分析手术治疗和围手术期凝血因子管理的策略,比较单次麻醉下单关节手术与多关节手术的经济学差异。

病例与方法

一、病例

本研究对1996年1月至2019年12月在我院接受手术治疗的261例合并骨骼肌肉病变血友病患者(338例次手术)进行回顾性分析。血友病确诊指标包括凝血因子VIII活性(FVIII:C)、凝血因子IX活性(FIX:C)、血管性血友病因子抗原(VWF:Ag)等。术前进行乙型肝炎五项、丙型肝炎抗体、HIV抗体等筛查。血友病A患者行FVIII抑制物筛查。病变累及四肢关节、长骨及骨盆的患者术前均行手术部位及相关部位X线检查,采用Arnold-Hilgartner法进行关节病变分级,病变主要累及肌肉和骨盆的血友病假瘤患者同时行磁共振成像(MRI)或三维重建CT检查。

二、围手术期凝血因子替代治疗

术前均进行凝血因子药代动力学(PK)预试验,

根据PK和抑制物筛查结果制定个体化围手术期替代治疗方案。血友病A且FVIII抑制物阴性的229例患者采用血源性或重组FVIII制剂,FVIII抑制物阳性的患者(6例)采用凝血酶原复合物(PCC)(4例)或重组活化凝血因子VII(rFVIIa)(2例)。血友病B患者采用PCC。替代治疗的目标剂量和疗程参照世界血友病联盟和国内的血友病诊治指南^[5-6]。关节置换、假瘤手术、踝关节融合手术、骨折内固定手术按大型手术实施替代治疗,维持至伤口拆线后,续以6周中剂量凝血因子预防治疗($15 \sim 20$ IU/kg,每周3次)^[7],以保障功能锻炼。截肢术、单纯跟腱延长、膝关节外固定架牵张器、滑膜切除术、骨折外固定术、浅表假瘤切除按照中型手术进行替代治疗。膝关节石膏矫形、膝关节松解、单纯腓肠肌膜松解术按照小型手术进行替代治疗。患者均未常规给予术后药物抗凝。

三、数据收集

收集患者临床信息,包括临床表现、病变受累部位、骨关节病变的影像学分期。收集手术相关信息,包括手术方式、围手术期异体输血和凝血因子消耗情况。术后1、3、12个月进行门诊随访。关节置换的患者收集症状尤其疼痛改善的情况和评估关节功能,膝关节采用美国特种外科医院膝关节评分系统评分(Hospital special surgery, HSS),髌关节采用Harris评分。收集术后3个月内康复期间再出血发生率和关节置换5年以上患者近5年手术部位的再出血率。收集因手术部位并发症或病变进展的再次手术病例,据此计算手术部位的再致残率。

对比分析单次麻醉下多关节手术与单关节手术的经济学指标,统计住院期间凝血因子平均使用量及其费用和手术相关整体费用。

四、统计学处理

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计学处理。计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内两两比较采用方差分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、病例资料

261例患者均为男性,平均年龄为30.6岁(6~65岁)。血友病A 235例,血友病B 26例;重型(因子活性 $<1\%$)141例,中间型(因子活性 $1\% \sim 5\%$)91例,轻型(因子活性 $>5\%$)29例。69例患者术前合并HBV/HCV阳性,2例患者合并HIV阳性。

二、肌肉骨骼病变类型及手术方式

261例患者共经历338例次手术,其中关节置换203例次(60.1%);大型手术270例次(79.9%),中、小型手术68例次(20.1%)。

261例患者肌肉骨骼病变的类型详见表1。所有病例均在全身麻醉下完成手术。根据病变表现、影像学改变及其对生活影响程度选择手术治疗方案^[4]。总的原则是Arnold-Hilgartner分级2级以内的关节畸形采用跟腱延长手术、麻醉下膝关节屈曲畸形手法松解、外固定架牵张等软组织矫形手术;合并关节破坏及畸形、Arnold-Hilgartner分级3、4级的患者采用关节成形、关节融合,配合软组织矫形手术,如膝关节置换、踝关节融合;血友病假瘤则根据假瘤部位、严重程度采用相应手术方案。有些合并多部位病变和畸形的患者接受单次麻醉下多部位手术治疗。

表1 338例次血友病性肌肉骨骼病变的手术部位或类型

病变类型或部位	例次
关节内出血及血友病关节炎	226(66.9%)
膝关节	144
髋关节	57
踝关节	20
肩关节/肘关节	5
肌肉、肌腱出血	61(18.0%)
膝关节屈曲挛缩	27
膝关节僵直	4
跟腱挛缩	27
腓肠肌腱膜挛缩	3
血友病假瘤	45(13.3%)
单纯假瘤	42
假瘤合并感染	3
其他	6(1.8%)
骨折	5
脊柱病变	1

三、围手术期输血量

本组全部261例患者围手术期输血率为21.1%(55/261),中位红细胞输注量为840(400~3600)ml。单关节手术组输血率为17.6%(34/193),平均红细胞输注量为832 ml;多关节手术组输血率为30.9%(21/68),平均红细胞输注量为866 ml。多关节手术组输血率显著高于单关节手术组($P=0.025$)。髋、膝关节置换术输血率为23.2%,踝关节手术的输血率为6.1%,假瘤手术的输血率为40.6%。

大型手术组手术日术前FⅧ平均用量(44.4 ± 8.1)IU/kg。术后2周内FⅧ总用量平均为(647 ± 177)IU/kg(40 962 IU),其中术后0~7 d总量为(499 ± 112)IU/kg($71.3 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),术后8~14 d为(157 ± 73)IU/kg($22.4 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。术后3个月康复期内,6例(2.3%)患者发生手术部位再出血。7例患者术后检出FⅧ抑制物,平均抑制物水平为(13.7 ± 11.2)BU/ml,4例患者FⅧ抑制物发生于术后2周内,平均发生时间为术后7 d;3例采用PCC,1例采用rFⅧa进行治疗。3例于再次手术前确诊,1例采用PCC,1例采用rFⅧa进行治疗。

四、关节置换术的远期疗效

52例膝关节置换术患者术后经平均随访70个月,膝关节HSS评分由术前平均51分提高至末次随访的86分,关节活动度由术前平均 55° 改善为 82° ,屈曲畸形由术前平均 19° 改善为 2.7° 。24例髋关节置换患者,经2年以上随访,Harris髋关节评分由术前平均37分提高至末次随访时93分,优良率为100%。77例关节置换患者关节修复后5年的平均出血次数仅为0.31次。

五、手术并发症及再手术

19例患者因手术部位并发症再次接受手术治疗,其中3例因膝关节置换术后感染和4例因膝关节假体松动行翻修术,2例因血肿行血肿清除术,2例因伤口并发症行清创术及植皮术,3例因假瘤复发行截肢术,3例因假瘤复发行再次固定术,1例因骨折不愈合再次手术,1例因术后关节僵硬行松解术。因手术部位病变进展的再致残率为4.2%(14/338)。有22例患者术后因其他关节病变进展再次接受手术治疗。

六、单次麻醉下多关节手术与单关节手术相关费用比较

共68例(26.1%)患者在单次麻醉下接受多关节手术145例次(包括多关节置换和同时行关节置换及踝关节融合等),其中96%为骨科大手术。

多关节手术与单关节手术的凝血因子消耗量及手术相关费用比较见表2。术后2周凝血因子消耗量差异无统计学意义($P=0.443$),凝血因子费用差异也无统计学意义($P=0.212$)。多关节手术使用的假体费用高于单关节手术($P<0.001$),但凝血因子在总费用中占比为47%,明显低于单关节手术(57%)。

表2 单关节手术与多关节手术患者术后2周凝血因子消耗量和手术相关费用比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	凝血因子消耗量 (IU/kg)	凝血因子费用 (万元)	假体费用 (万元)	总费用 (万元)
单关节手术	125	626±184	7.2±1.8	4.5±0.69	12.6±3.5
多关节手术	68	668±173	8.4±3.7	8.3±2.1	17.5±5.4
<i>P</i> 值		0.443	0.212	<0.001	<0.001

讨 论

血友病性骨骼肌肉病变一般根据不同表现选择不同治疗方案^[4]。关节镜下滑膜切除术适合于保守治疗无效的早期滑膜炎^[8],可减少关节内血肿的复发次数和严重程度,减少出血和疼痛,对关节活动度改善不明显。严重关节病的治疗原则与退行性骨关节炎相似。血友病关节置换术的主要适用于保守治疗无效的疼痛和残疾以及X线片呈现晚期病变^[4],可缓解疼痛、减少靶关节对因子使用的需求、改善关节功能和提高生活质量^[3,9]。既往报道血友病关节置换术后并发症的发生率较高^[10],全膝关节置换术后7年无菌松动率达6%^[10]。但随着围手术期治疗技术的进步,血友病关节置换术后感染及松动并发症的发生率有所下降^[11]。随着髌关节生物型假体的使用,假体的长期存活率与年青非血友病患者相当^[11]。对不适宜关节置换的终末期血友病关节病变或髌膝关节置换失败难以翻修的病例,关节融合术(尤其是晚期踝关节病变)可有效缓解疼痛,手术并发症少,已在临床上广泛应用^[12]。人工全踝关节置换术能保留踝关节活动度,但用于血友病性踝关节炎的报道较少,远期疗效不确切^[13]。

国内报道的血友病假瘤的病例多于西方国家,而且可见到严重的假瘤^[14],可能主要与以往国内凝血因子预防治疗未普及二导致反复出血有关。近端假瘤若保守治疗无效应考虑手术治疗,远端假瘤首先考虑制动及凝血因子替代治疗^[1]。血友病假瘤手术治疗目标为尽量完整切除假瘤,封闭死腔^[14]。

关节或肌肉出血后长期保护性关节屈曲体位可导致关节挛缩畸形,若同时合并关节破坏,将严

重影响肢体功能。早期屈曲畸形但关节面软骨面完好的患者,若理疗、矫形支具治疗等不能取得理想疗效可选择石膏矫形或外固定牵张器治疗。踝关节足下垂畸形可根据不同的挛缩结构,采用腓肠肌腱膜松解术、跟腱延长术、肌腱转位术。关节挛缩合并晚期关节炎改变的血友病患者需采用关节置换或关节融合的手术治疗。

血友病骨科手术并发症发生率高达39.1%^[15]。常见并发症有出血、血肿、伤口感染、抑制物形成、假体松动等,其中翻修手术率为1.7%。本组病例的术后再手术率6%,其中因手术部位病变进展的再致残率为4.2%。虽然面临不可忽视的并发症及再致残情况,但骨科手术仍然是改善关节功能、提高生活质量的有效方法^[15]。

血友病性骨骼肌肉病变的手术治疗极具挑战性,需由多学科团队的参与及合作,尤其需要血液科医生参与围手术期的凝血功能管理。一般根据血友病骨关节病变手术的大小制定不同的凝血因子替代治疗方案。关节置换、血友病假瘤手术、踝关节融合手术、骨折内固定手术,由于手术创伤大,同时对术后功能锻炼要求较高,替代治疗按大型手术方案^[20]。目前文献中关于骨科术后凝血因子消耗量的报道较少,Mortazavi等^[16]报道单侧膝关节置换术后凝血因子平均用量为72 850 IU。本研究中骨科大型手术当日术前的FⅧ平均用量为(44.4±8.1)IU/kg,术后2周FⅧ使用总量平均为40 962 IU,可为同类手术提供参考。术后替代治疗一般以治疗剂量维持到切口拆线。对于功能康复治疗期间凝血因子治疗方案尚无共识,Rodriguez等^[17]建议为满足功能锻炼的需要,术后3~10周仍应维持凝血因子活性30%左右,Chiang等^[9]则认为应维持在40%以上。我们结合国情,在术后功能康复训练阶段按预防治疗剂量给予凝血因子替代治疗,同时监测出血事件,仅6例患者出现明显关节内出血。

手术和短期大剂量输注凝血因子是凝血因子抑制物产生危险因素^[18],对于术后血肿、输注凝血因子无效的患者应考虑抑制物产生,应及时检测确诊。出现FⅧ抑制物应及时停用FⅧ,换用rFⅦa或PCC。本组7例患者术后出现FⅧ抑制物,4例采用PCC、2例采用rFⅦa进行替代治疗,均获得满意疗效。

血友病患者的关节损伤常累及多个关节,可考虑一期手术,尤其病变关节位于同侧时。单次麻醉下多部位手术可以减少手术次数、凝血因子消耗的经济负担以及因反复多次输注凝血因子产生抑制

物的风险^[19],值得推荐使用。回顾性研究表明,血友病患者单次麻醉下行多关节置换术具有更佳的经济学效益,同时不增加手术并发症^[16,20]。本研究中行多部位手术治疗64例,占全部患者的25.6%,患者住院期间的每日凝血因子消耗量、凝血因子的总费用与单部位手术相比差异无统计学意义。当然,由于多部位手术治疗创伤增大、手术时间长,并发症的发生率可能增高,应加强围手术期管理。

本研究存在一些不足之处,例如,系单中心研究,病例数有限,且尤其缺乏早期滑膜切除等治疗的病例,一定程度上影响本研究的代表性。另外,本研究聚焦于接受手术治疗的血友病患者的疾病特点及手术方式,对临床疗效及手术并发症的随访相对不足,值得在未来的工作中继续深入研究。

总之,接受手术治疗的血友病性骨骼肌肉病变多集中在下肢负重关节,需根据病变的具体情况选择合适的手术方案,并需要在多学科协作和采用合理的凝血因子替代治疗下完成,以达到缓解疼痛、纠正畸形、改善功能的目的。单次麻醉下多部位手术可节省凝血因子等相关费用,具有更佳的成本效益。

参考文献

- [1] Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2012, 18(1): 8-16. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02544.x.
- [2] Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C, et al. Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies [J]. *Haemophilia*, 2012, 18(3): 310-318. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02669.x.
- [3] Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(1): 85-91. DOI: 10.2106/JBJS.C.01609.
- [4] 冯宾,翁习生,林进,等.血友病性骨关节病变的外科治疗策略[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(7): 413-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2016.07.005.
- [5] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guideline on management of haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1): e1-e47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组.血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 364-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.002.
- [7] Fischer K, Carlsson KS, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s [J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1129-1136. DOI: 10.1182/blood-2012-12-470898.
- [8] Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, et al. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage [J]. *Haemophilia*, 2007, 13 Suppl 3: 10-13. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01534.x.
- [9] Chiang CC, Chen PQ, Shen MC, et al. Total knee arthroplasty for severe haemophilic arthropathy: long-term experience in Taiwan [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(4): 828-834. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01693.x.
- [10] Solimeno LP, Mancuso ME, Pasta G, et al. Factors influencing the long-term outcome of primary total knee replacement in haemophiliacs: a review of 116 procedures at a single institution [J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(2): 227-234. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07613.x.
- [11] Wang K, Street A, Dowrick A, et al. Clinical outcomes and patient satisfaction following total joint replacement in haemophilia 23 year experience in knees, hips and elbows [J]. *Haemophilia*, 2012, 18(1): 86-93. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02579.x.
- [12] Panotopoulos J, Hanslik-Schnabel B, Wanivenhaus A, et al. Outcome of surgical concepts in haemophilic arthropathy of the hindfoot [J]. *Haemophilia*, 2005, 11(5): 468-471. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01133.x.
- [13] Barg A, Elsner A, Hefti D, et al. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(4): 647-655. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02221.x.
- [14] Zhai J, Weng X, Zhang B, et al. Surgical treatment for hemophilic pseudotumor: twenty-three cases with an average follow-up of 5 years [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(11): 947-953. DOI: 10.2106/JBJS.16.01299.
- [15] Serban M, Poenaru DV, Patrascu JM, et al. Current trend of invasive orthopaedic interventions for people with haemophilia in Romania: single centre experience [J]. *Hamostaseologie*, 2019, 39(4): 377-382. DOI: 10.1055/s-0039-1677884.
- [16] Mortazavi SMJ, Haghpanah B, Ebrahimi-Nasab MM, et al. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty in patients with haemophilia: a safe and cost-effective procedure? [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(2): 303-307. DOI: 10.1111/hae.12832.
- [17] Rodriguez-Merchan EC. Total knee replacement in haemophilic arthropathy [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(2): 186-188. DOI: 10.1302/0301-620X.89B2.18682.
- [18] Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35(8): 723-734. DOI: 10.1055/s-0029-1245105.
- [19] Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study [J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4046-4055. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457036.
- [20] Feng B, Xiao K, Gao P, et al. Comparison of 90-day complication rates and cost between single and multiple joint procedures for end-stage arthropathy in patients with hemophilia [J]. *JB JS Open Access*, 2018, 3(4): e0026. DOI: 10.2106/JBJS.OA.18.00026.

(收稿日期:2020-05-29)

(本文编辑:徐茂强)