

凝血酶原复合物联合小剂量利妥昔单抗治疗血友病 B 伴抑制物

薛峰 刘葳 陈云飞 刘晓帆 黄月婷 付荣凤 张磊 杨仁池

【摘要】 目的 探讨血友病 B 伴抑制物的免疫耐受诱导 (ITI) 治疗, 提高血友病 B 伴抑制物的诊疗水平。方法 应用基于 APTT 标准曲线的一期法测定重型血友病 B 患者凝血因子 IX (FIX) 活性, 应用 Bethesda 法进行 FIX 抑制物定量测定; 利用凝血酶原复合物 (PCC) 进行 ITI 并联合利妥昔单抗清除患者抑制物。结果 患儿既往 PCC 暴露日为 20 d, 抑制物滴度峰值为 56 BU/ml。在 2015 年 11 月患儿抑制物滴度降至 10.4 BU/ml 时开始 ITI 治疗, 单用 PCC 一段时间无效, 给予 PCC 联合利妥昔单抗治疗, 17 个月后成功清除患者体内 FIX 抑制物, 未发生过敏反应及肾病综合征等并发症。ITI 过程中患者年化出血率有所改善。结论 该患者是国内首例报道的采用 ITI 联合利妥昔单抗成功治疗血友病 B 伴抑制物的病例。PCC 联合利妥昔单抗 ITI 治疗是目前有望清除血友病 B 抑制物的方法。

【关键词】 血友病 B; 抑制物; 免疫耐受诱导; 凝血酶原复合物; 利妥昔单抗

基金项目: 十三五国家重点研发计划精准医学研究重点专项 (2016YFC0901503); 天津市自然科学基金面上项目 (16JCYBJC26700); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (2016-I2M-1-002)

Immune tolerance induction in a case of hemophilia B with inhibitor with prothrombin complex concentrate and rituximab Xue Feng, Liu Wei, Cheng Yunfei, Liu Xiaofan, Huang Yueting, Fu Rongfeng, Zhang Lei, Yang Renchi. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Hospital of Blood Diseases, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 Objective To explore the immune tolerance induction (ITI) in a case of severe hemophilia B patient with inhibitor. **Methods** The FIX :C was detected using a one-stage method and FIX inhibitor was assayed using Bethesda method. ITI was performed with prothrombin complex concentrates (PCC) in combination with rituximab. **Results** His past exposure days (ED) with PCC were 20 ED and his peak FIX inhibitor titer was 56 BU/ml. When his FIX inhibitor titer decreased to 10.4 BU/ml in Nov. 2015 and after receiving the informed consent from his parents, ITI was started. PCC with low dose rituximab successfully eradicated the high titer inhibitor within 17 months. There was no anaphylaxis, thrombotic event and infection. **Conclusion** This is the first case report for successful immune tolerance induction therapy in Chinese hemophilia B patient. ITI using PCC combined with rituximab is an effective choice to induce immune tolerance of hemophilia B with inhibitor.

【Key words】 Hemophilia B; Inhibitor; Immune tolerance induction; Prothrombin complex concentrate; Rituximab

Found Program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901503); Tianjin Municipal Science and Technology Commission (16JCYBJC26700); CAMS Innovation Fund for Medical Science, CIFMS (2016-I2M-1-002)

血友病 B 是一种 X 染色体连锁的凝血因子 IX

(FIX) 基因异常导致的隐性遗传性出血性疾病, 其临床特点为自发性关节出血和 (或) 深部组织/肌肉出血。FIX 制剂的替代治疗是控制和预防患者出血的有效方法, 尤其是预防治疗的采用, 可以极大地减少出血, 改善患者的生活质量^[1-2]。然而部分血友病 B 患者体内会产生针对外源性 FIX 的中和性抗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.004

作者单位: 300020 天津, 中国医学科学院血液学研究所、血液病医院; 实验血液学国家重点实验室

通信作者: 杨仁池, Email: rcyang65@163.com

体,也称为FIX抑制物,导致替代治疗疗效减低甚至无效,增加了止血治疗及预防治疗的难度,从而增加致残率甚至死亡率^[1-3]。血友病B伴抑制物的发生率远低于血友病A,约为2%。血友病A伴抑制物的危险因素及免疫耐受诱导治疗(immune tolerance induction, ITI)方案已有较多研究,而FIX抑制物的ITI报道相对较少,且成功率较低^[4-5]。我们在国内首次应用ITI联合利妥昔单抗成功清除血友病B伴高滴度FIX抑制物,报告如下。

病例与方法

1. 病例资料:患者,男性,2009年(时年9月龄)因头部外伤后皮下血肿于我院诊断为重型血友病B,并首次接受冻干人凝血酶原复合物(PCC)替代治疗,输注PCC 400 U后出血停止,血肿逐渐吸收。自2009年至2011年期间反复出现磕碰后或自发性左膝关节出血及皮肤瘀斑,间断接受替代治疗止血(使用药物包括血浆及PCC),共计20个暴露日。家族中无其他血友病患者。2011年10月17日患儿头部磕碰后出现头痛伴呕吐,在我院行头颅CT提示左顶硬膜下血肿,行FIX抑制物检查为阴性,输注PCC 800 U/d($55 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),同时予以脱水、降颅压治疗,患者头痛症状逐渐好转。在输注PCC第5天时,患者出现发热(体温最高 38°C),伴咽痛,查体双侧扁桃腺II度肿大,输注抗生素治疗后病情好转。输注PCC治疗第7天,常规行凝血因子抑制物定性筛查,结果为阳性,定量检查提示FIX抑制物滴度 $>40 \text{ BU/ml}$ 。输注PCC第11天时,头颅CT提示血肿较前明显吸收,病情好转出院。院外出血频率较抑制物产生前无明显变化,每次出血时输注PCC $30 \sim 50 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 1~2 d,出血症状可缓解。2015年1月6日复查抑制物滴度 56 BU/ml 。2015年11月患者抑制物滴度降至 10.4 BU/ml ,在取得患者父母知情同意后,开始通过输注PCC对患儿进行ITI治疗。

2. 相关实验室检测及FIX基因分析:FIX活性(FIX:C)采用基于APTT标准曲线的一期法测定,FIX抑制物定量应用Bethesda法测定。

DNA样本采用Ion Ampliseq建库试剂盒构建文库,Ion OneTouch系统进行模板制备,最后在Ion Proton测序仪进行高通量测序。测序数据采用Ion Reporter Software进行分析,与人类基因组FIX基因进行比对,发现的突变位点通过Sanger测序验证。通过FIX交互数据库查询是否有相关报道^[6]。

肝肾功能、尿常规、淋巴细胞亚群等检测遵循本院常规流程。

3. 治疗方案:起始ITI治疗时患者体重 20 kg ,输注PCC $1\,000 \text{ U}$ (50 U/kg)每3 d 1次,同时口服甲泼尼龙 16 mg/d ($0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) $\times 4$ 周,此后每周减 4 mg/d 。6个月后PCC改为 $1\,200 \text{ U}$ (60 U/kg)每3 d 1次。10个月后加用利妥昔单抗 100 mg 每周1次 $\times 4$ 次。治疗持续17个月。在ITI过程中,如患者出现突破性出血,则当日给予PCC 50 U/kg 输注1次,根据止血效果决定输注次数,出血停止后恢复每3 d 1次ITI治疗。治疗前测定FIX抑制物滴度,治疗后每月测定抑制物滴度、肝肾功能及尿常规;ITI治疗3周后检测FII:C、FX:C及FIX:C。在利妥昔单抗治疗前行HBV、HCV及HIV相关抗原及抗体检测,并监测治疗前后外周血 $\text{CD}20^+$ B细胞水平。

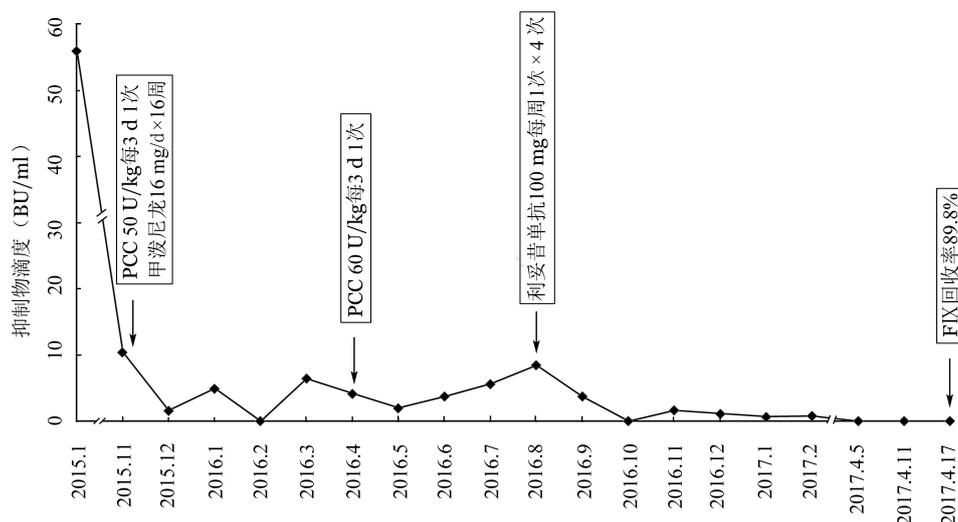
结 果

1. 疗效:起始PCC剂量为 50 U/kg 每3 d 1次,6个月后剂量调整为 60 U/kg 每3 d 1次,初始联合甲泼尼龙 16 mg/d ,至激素完全停用,抑制物滴度快速降至 1.55 BU/ml ,此后抑制物滴度在 5 BU/ml 左右波动。在治疗10个月时,患者抑制物滴度为 8.4 BU/ml ,加用利妥昔单抗 100 mg 每周1次,共4周,同时继续PCC输注,抑制物滴度逐渐降低,17个月时连续3次抑制物滴度为0,FIX回收率达 89.8% ,判定为抗体清除成功。治疗过程中抑制物滴度监测结果及治疗概览见图1。

治疗前患者年化出血率为16次,左膝关节为靶关节。开始ITI治疗后第1年年化出血率10次,多为运动、磕碰后出现,无靶关节。开始ITI治疗的第2年年化出血率7次,亦多为运动及磕碰后,无靶关节。

2. 实验室检查及并发症:FIX基因测序结果:在1号外显子发现点突变 $\text{c.88G} > \text{T}$,氨基酸改变为 p.Val30Phe ,位于FIX前导肽。通过在FIX交互数据库查询,发现该位点有 $\text{c.88G} > \text{A}$ 及 $\text{c.88G} > \text{C}$ 的突变报道,受累患者均为重型血友病B。ITI开始后3周查FIX:C $< 1\%$ 、FII:C 118.9% 、FX:C 126.2% 。利妥昔单抗治疗前外周血 $\text{CD}20^+$ B细胞比例为 10.9% ,治疗后第7天及6个月时分别为0及 7.6% 。利妥昔单抗治疗前HBV-Ab阳性,其他HBV、HCV及HIV相关指标均正常。

ITI过程中无过敏反应发生,无血栓事件发生,



PCC: 凝血酶原复合物; FIX: 凝血因子IX

图1 FIX抑制物滴度监测结果及治疗过程概览

无肾功能及尿常规异常,无感染事件发生。

讨论

根据美国的一项回顾性(1998–2011年)病例研究显示,血友病B伴抑制物发生率约2%,远低于血友病A伴抑制物^[5]。本中心近10年也仅有4例血友病B患者发生抑制物,其中2例为低滴度、低反应性抑制物,2例为高滴度抗体(包括本例患者)。

目前认为抑制物多发生于前50个暴露日(尤其是前20个暴露日)。高危因素包括重型血友病B、FIX基因大片段缺失及无义突变、小于11岁及黑人患者。其他一些与血友病A伴抑制物的危险因素(如药物类型、按需治疗、高强度替代治疗、免疫调节基因多态性等)在血友病B中尚无法得到证实^[5,7-8]。本例患者为前导肽错义突变引起的重型血友病B,初次暴露年龄为9月龄,抑制物发生于高强度替代治疗后,且期间有感染史,接受高强度替代治疗时的暴露日为20个,考虑其抑制物的产生与多重因素有关。

与血友病A类似,抑制物会导致血友病B患者按需治疗止血疗效降低,无法进行预防治疗,患者生活质量降低及致残率增高^[9]。与FVIII抑制物不同的是,FIX抑制物的产生可能会引起以下两种临床事件:针对FIX发生过敏反应的风险及发生不可逆的肾病综合征的风险^[10-11]。FIX抑制物的产生也往往伴随着过敏反应的出现,因此在患者接受FIX替代治疗过程中,即使出现轻微的过敏反应,也应该

进行抑制物筛查。Chitlur等^[12]在一项关于血友病B伴抑制物的国际性调查中报道,94例血友病B伴抑制物患者中56例在接受FIX替代治疗时出现过敏反应,且与FIX制剂类型无关。目前认为FIX过敏反应与严重基因缺陷(如大片段缺失相关)^[10]。国内也有报道11例血友病B伴抑制物患者中3例对FIX曾经发生过敏反应^[7]。Chitlur等^[12]在调查中发现94例患者中13例出现肾病综合征,且全部发生在ITI治疗的8~9个月。因此血友病B伴抑制物患者如果同时伴随对FIX过敏反应和(或)出现肾病综合征,将极大地增加ITI清除抑制物的难度。因此在制定ITI方案及执行时,需要考虑到发生过敏反应及肾病综合征的可能性。

迄今为止,ITI是最有希望根除血友病伴抑制物的方法,在血友病A伴抑制物患者群体中的有效率达到60%~80%,且建立了良好的预后预测体系^[4,8,13-14]。但是目前普遍认为,血友病B伴抑制物患者治疗效果不及血友病A,总体有效率13%~31%,并且可能会出现肾病综合征(19%)、过敏反应(60%~63%)等不良事件,从而导致成功率进一步降低,甚至无法继续进行ITI治疗^[4,12,15]。关于血友病B伴抑制物的治疗选择,可采用以下评估方法:①针对低滴度抑制物患者,若FIX替代治疗有效、无过敏反应,可选择大剂量FIX继续替代治疗;②针对高滴度抑制物、无FIX过敏反应的患者可选择ITI治疗^[13]。

血友病B伴抑制物发生率低,目前尚无统一治

疗方案,多采用类似血友病A患者的治疗方案,文献报道的治疗剂量25~200 IU/d,且尚无特定因子产品的推荐^[4]。血友病B伴抑制物ITI治疗效果不佳,可选择联合应用免疫抑制剂(糖皮质激素、静脉丙种球蛋白、环孢素A、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗等)^[16-19]。上述治疗方案多为个案报道,对我们制定ITI方案具有一定的参考价值。

血友病A伴抑制物患者ITI疗效中完全耐受的标准为:抑制物持续阴性(<0.6 BU/ml)且FⅧ回收率≥66%,FⅧ半衰期>6 h^[1,14]。但对于血友病B患者来说,尚无统一疗效标准。FIX的药代动力学不同于FⅧ。研究发现,血源性FIX制剂体内回收率极少超过60%,基因重组FIX制剂回收率更低,并且个体差异较大,因此,不能照搬血友病A患者的治疗标准^[20]。本例患者连续3次抑制物滴度为0,同时FIX回收率达89.8%,因此判定为ITI成功。

目前国内尚无血源性提纯FIX制剂,而基因重组FIX价格昂贵,因此我们选择国产PCC作为本例患者ITI治疗用药。PCC中含多种因子(FⅡ、FⅦ、FIX及FX),其中FⅡ半衰期达60 h,FX半衰期为34~40 h,大剂量输注PCC有血栓形成的风险^[21]。且ITI是个长期过程,不排除FⅡ及FX这种半衰期较长的因子发生蓄积,导致体内活性持续增高而增加血栓形成风险,因此我们选择起始剂量为50 U/kg每3 d 1次,在患者治疗3周后复查上述因子活性,未发现FⅡ:C及FX:C异常增高。在整个治疗过程中也未发生血栓事件。虽然该例患者既往并没有FIX过敏的现象,但是仍需要警惕过敏反应及肾病综合征的风险,且文献报道血友病B伴抑制物患者ITI疗效较低,因此我们在起始阶段加用了甲泼尼龙16 mg/d(相当于泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹),以期预防可能出现的过敏反应,同时达到快速抑制免疫系统的目的(抑制物滴度迅速降至5 BU/ml以下)。为了监测肾病综合征的发生,患者在ITI治疗过程中每月检测肾功能及尿常规,结果显示在ITI过程中,并未发生肾病综合征。

ITI治疗10个月时,本例患者抑制物滴度仍为8.4 BU/ml,因此加用小剂量利妥昔单抗,随后抑制物滴度逐渐减低,最终达到治疗目标。利妥昔单抗作为CD20单抗近些年被广泛用于治疗自身免疫性疾病^[21-22]。在遗传性血友病伴抑制物领域,尤其是血友病B伴抑制物患者中关于利妥昔单抗的相关研究较少,临床疗效良好及失败的病例均有报道,通常多用于血友病伴抑制物患者的二线治疗,常用方

案为375 mg/m²每周1次×4次。治疗失败病例均为利妥昔单抗单药治疗,也提示了联合FIX治疗可能会提升疗效^[18,20,24-25]。一般认为利妥昔单抗通过清除产生抗体的CD20⁺B细胞而改善ITI治疗效果不佳患者的疗效^[25]。本例患者采用的利妥昔单抗剂量为100 mg/m²每周1次×4次,末次给药后患者的CD20⁺B细胞降为0,在此后6个月内患者抑制物滴度逐渐降至0。6个月时,患者CD20⁺细胞虽然逐渐恢复,但抑制物滴度并未升高,提示利妥昔单抗可能有助于建立免疫耐受。

本例患者为国内首次报道的PCC联合小剂量利妥昔单抗治疗成功病例,提示小剂量利妥昔单抗联合PCC可能是符合中国现状的有效选择之一。至于利妥昔单抗的使用时机,尚无共识,虽然我们是在ITI中抑制物滴度上升时使用,但是在ITI起始时即使用利妥昔单抗也值得尝试。

血友病B伴高滴度抑制物患者一旦发生出血,最佳止血药物是旁路制剂,如重组人凝血因子Ⅶa(rFⅦa)或活化凝血酶原复合物(aPCC),前者价格昂贵,后者尚未进入中国市场。因此在国内常常选择PCC作为血友病B、血友病B伴抑制物、获得性血友病A及血友病A伴抑制物的止血治疗。我们中心曾用较小剂量PCC(30~50 U/kg)治疗获得性血友病A患者的出血症状,结果显示95%的患者止血有效^[26]。本例患者在开始ITI前也一直间断使用PCC治疗出血,因为PCC中含有FIX,因此会引起免疫系统的记忆反应而使FIX抑制物滴度增高,且患者当时已经存在靶关节,即使按需治疗有效,也无法阻止关节功能的继续恶化。我们也期望使用PCC进行ITI时,一方面可以清除抗体,另一方面可以利用旁路制剂的作用预防或者治疗ITI过程中的出血。结果显示开始ITI治疗后,患者年化出血率较前有所降低,出血多发生于外伤后,重要的是患者目前已经没有靶关节。对于关节功能的监测,还需要进行多方面的评估,如查体及影像学检查等。

综上,我们采用小剂量利妥昔单抗联合PCC输注成功清除了1例血友病B患者的高滴度抑制物,提示ITI方案联合免疫抑制可能成功清除血友病B患者抑制物,并且PCC能够是ITI治疗的有效选择。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(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.
- [2] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- [3] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(11):1935-1939. DOI: 10.1111/jth.12672.
- [4] DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87(1):52-57.
- [5] Puetz J, Soucie JM, Kempton CL, et al. Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database [J]. *Haemophilia*, 2014, 20(1):25-31. DOI: 10.1111/hae.12229.
- [6] Rallapalli PM, Kembal-Cook G, Tuddenham EG, et al. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(7):1329-1340. DOI: 10.1111/jth.12276.
- [7] Zhou J, Ding Q, Chen Z, et al. Risk factors associated with inhibitor development in Chinese patients with haemophilia B [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(4):e286-293. DOI: 10.1111/hae.12684.
- [8] Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(2):153-170. DOI: 10.1111/bjh.12091.
- [9] Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3):510-516. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01808.x.
- [10] Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1997, 19(1):23-27.
- [11] Ewenstein BM, Takemoto C, Warrier I, et al. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B [J]. *Blood*, 1997, 89(3):1115-1116.
- [12] Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, et al. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006) [J]. *Haemophilia*, 2009, 15(5):1027-1031. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02039.x.
- [13] Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia [J]. *Blood*, 2014, 124(23):3365-3372. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577643.
- [14] Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison [J]. *Blood*, 2012, 119(6):1335-1344. DOI: 10.1182/blood-2011-08-369132.
- [15] DiMichele DM. Immune tolerance in haemophilia: the long journey to the fork in the road [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(2):123-134. DOI: 10.1111/bjh.12028.
- [16] Cross DC, Van Der Berg HM. Cyclosporin A can achieve immune tolerance in a patient with severe haemophilia B and refractory inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2007, 13(1):111-114. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01411.x.
- [17] Barnes C, Davis A, Furmedge J, et al. Induction of immune tolerance using rituximab in a child with severe haemophilia B with inhibitors and anaphylaxis to factor IX [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(5):840-841. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01446.x.
- [18] Kobayashi R, Sano H, Suzuki D, et al. Successful treatment of immune tolerance induction with rituximab in a patient with severe hemophilia B and inhibitor [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(5):580-582. DOI: 10.1097/mbc.0000000000000288.
- [19] Holstein K, Schneppenheim R, Schrum J, et al. Successful second ITI with factor IX and combined immunosuppressive therapy. A patient with severe haemophilia B and recurrence of a factor IX inhibitor [J]. *Hamostaseologie*, 2014, 34 Suppl 1:S5-8. DOI: 10.5482/hamo-14-01-0010.
- [20] Batorova A, Morongova A, Tagariello G, et al. Challenges in the management of hemophilia B with inhibitor [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(7):767-771. DOI: 10.1055/s-0033-1356574.
- [21] Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates-- evaluation of safety and thrombogenicity [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):201. DOI: 10.1186/cc9311.
- [22] Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(1):39-54. DOI: 10.1111/bjh.14515.
- [23] Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(6):1252-8, 1258.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.038.
- [24] Mathias M, Khair K, Hann I, et al. Rituximab in the treatment of alloimmune factor VIII and IX antibodies in two children with severe haemophilia [J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(3):366-368. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04916.x.
- [25] Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(5):600-608. DOI: 10.1111/bjh.12829.
- [26] Yang Y, Xue F, Shi H, et al. Acquired hemophilia A: retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(1):35-40. DOI: 10.1177/1076029613488937.

(收稿日期:2017-06-05)

(本文编辑:徐茂强)