

我如何诊断和治疗获得性血友病 A

王书杰

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科,北京 100730

通信作者:王书杰,Email:wsj0630@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.003

How I diagnose and treat acquired hemophilia A

Wang Shujie

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Shujie, Email: wsj0630@sina.com

获得性血友病 A(AHA)是一种由针对自身凝血因子Ⅷ(FⅧ)的自身抗体引起的罕见出血性疾病。多数AHA患者发病时出现严重的自发性出血,但其诊断和治疗常被延误,病死率较高^[1]。笔者结合国际上相关研究进展及个人经验对AHA的诊断和治疗进行介绍,供临床医生参考、以提高对该病的认识。

一、典型病例

患者,女性,65岁,体重56 kg。因血尿、皮肤瘀斑3 d入住某医院。既往体健。血常规:WBC $5.8 \times 10^9/L$,HGB 101 g/L,PLT $198 \times 10^9/L$;凝血四项:凝血酶原时间(PT) 11.6 s(参考值10.2~12.7 s),活化部分凝血活酶时间(APTT)47.8 s(参考值30.5~36.3 s),纤维蛋白原(Fbg)3.9 g/L(参考值2.0~4.0 g/L),凝血酶时间(TT)15.1 s(参考值14.0~21.0 s)。泌尿系统彩超未发现明显异常。予以新鲜冰冻血浆600 ml/d输注、卡洛磺钠20 mg每12 h 1次。治疗5 d后仍血尿不止、皮肤瘀斑增多且出现右大腿肌肉血肿,复查血常规:HGB 73 g/L,WBC和PLT正常;凝血四项:APTT 66.3 s,PT、Fbg、TT正常。住院7 d后请笔者会诊。送血标本到我院检查:APTT 65.7 s,正浆纠正试验:即刻纠正45.2 s,2 h纠正64.8 s;FⅧ活性(FⅧ:C)2%,抗FⅧ抗体23 BU/ml。考虑诊断“AHA”,给予重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)6 mg每3 h 1次,同时口服泼尼松50 mg/d、环磷酰胺100 mg/d。rFⅦa用药6次后血尿停止,皮肤瘀斑、右大腿血肿减轻,遂停用rFⅦa,继续口服泼尼松和环磷酰胺。治疗28 d后复查APTT、FⅧ:C均正常,

抗FⅧ抗体0 BU/ml。

二、流行病学和病因学

AHA的年发病率低于15/10万。EACH2研究登记501例AHA患者,以成人发病为主,中位年龄73.9岁,男性略多于女性。发病年龄呈双峰分布,>60岁老年人占85%以上,20~42岁育龄期女性占8.4%^[2]。但AHA发病年龄可能存在地域差别,亚洲患者的发病年龄明显低于欧洲病例,前者加权平均年龄为58.1岁,后者为75.7岁^[3]。中国获得性血友病登记组(CARE)报道187例AHA患者的平均年龄为52岁^[4]。

约50%的患者存在与AHA相关的基础疾病或诱因,包括自身免疫性疾病、肿瘤、妊娠、皮肤病、药物等(表1)^[5-6]。笔者曾会诊1例患者,输注银杏达莫注射液5 d后出现血尿和APTT延长,最终诊断为AHA。约50%的患者未发现与发病相关的基础疾病,属于“特发性”AHA。

三、病理生理

AHA属于自身免疫性疾病,由于患者免疫耐受机制受到破坏产生抗FⅧ自身抗体(抑制物)所致。AHA患者的自身抗体属多克隆性,主要是IgG4和IgG1自身抗体^[7]。FⅧ自身抗体可与FⅧ分子上某一功能表位(A2、A3或C2结构域)结合,通过以下机制影响正常止血过程:①阻断FⅧ-磷脂结合,干扰FⅧ功能;②干扰血管性血友病因子(VWF)与FⅧ结合,减少活化FⅧ(FⅧa)与VWF从结合状态脱离;③FⅧ:C缺乏减缓了活化FIX(FIXa)对FX的酶解,影响正常的止血过程。

AHA 与血友病 A 伴抑制物有许多不同之处(表 2)^[5,8]。在抑制物对 FⅧ作用的动力学方面,多数血友病 A 患者的 FⅧ抑制物可完全灭活体外 FⅧ,抑制物浓度和灭活的 FⅧ数量之间呈线性关系(I 型反应);而多数 AHA 患者的 FⅧ自身抗体不能完全灭活体外 FⅧ,抗体滴度与灭活的 FⅧ数量之间呈非线性关系(II 型反应),AHA 患者虽残留 FⅧ活性,但不足以提供止血作用^[5]。因此,AHA 患者的抗体水平、残留 FⅧ:C 与出血的严重程度常不平行,即使患者 FⅧ:C > 5%、仍可能发生严重的自发性出血。

四、临床特征

AHA 与血友病 A 在临床特征上有很大差异。在相同 FⅧ:C 水平时,AHA 患者的出血症状常较血友病 A 更为严重^[9]。AHA 主要有以下几方面特征^[2,9-10]:①既往无出血史和出血家族史,突然发生自发性或轻微外伤后出血。②多部位出血:最常见部位为皮肤/黏膜(> 80%),其次为肌肉软组织(> 40%)、胃肠道(> 20%)、泌尿生殖道或腹膜后等(< 10%),关节出血和脑出血罕见。③70%的患者发生严重出血(HGB < 80 g/L 或下降 > 20 g/L),25%的患者出血较轻;4%的患者无出血表现,因发

现 APTT 延长而被诊断。④手术和外伤可加重出血,导致伤口延迟愈合。

五、AHA 的诊断和鉴别诊断

AHA 比较罕见,许多医师缺乏经验,容易发生误诊或漏诊。在 EACH2 登记的 501 例患者中,发病 1 周后才被确诊者占 35.3%^[2]。国内 CARE 登记研究显示,46.5%的患者存在诊断延迟^[4]。漏诊和误诊势必造成治疗错误和延迟。AHA 可能引起严重甚至危及生命的出血,快速诊断和治疗至关重要^[9]。

1. 临床怀疑 AHA:对任何近期发生出血症状或者无自发性出血而仅有 APTT 延长的患者,尤其中老年人和育龄期女性,均应除外 AHA^[9-11]。

2. 确诊 AHA:有赖于实验室检查,可分为四个步骤^[9-11]:①凝血筛查试验:仅 APTT 延长,而 PT、Fgb、TT 和血小板计数正常。②APTT 正浆纠正试验(混合试验):多数 AHA 患者即刻(0 h)部分纠正、2 h 不纠正(时间依赖性效应)。APTT 正浆纠正试验的鉴别意义见表 3。③内源性凝血因子(FⅧ、FIX、FXI)活性和 VWF 抗原(VWF:Ag)测定:仅 FⅧ活性缺乏。⑤FⅧ抗体滴度测定:采用 Bethesda 或 Nijmegen 法^[12],以 BU/ml 表示。一般把抗体滴度 > 5 BU/ml 者称为高滴度,滴度 ≤ 5 BU/ml 者称为低滴

表 1 与获得性血友病 A(AHA)发病可能相关的疾病或因素

类型	相关疾病/危险因素
自身免疫性疾病	系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎,多发性硬化,干燥综合征,肺出血-肾炎综合征,重症肌无力,甲状腺功能亢进,炎症性肠病
恶性肿瘤	血液肿瘤:慢性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤,多发性骨髓瘤,Waldenstrom 巨球蛋白血症,骨髓增生异常综合征,骨髓纤维化,急性髓系白血病-M。 实体肿瘤:前列腺、肺、结肠、胰腺等多种肿瘤
药物	β-内酰胺类抗生素,磺胺,氯霉素,芬太尼,甲基多巴,硫杂蒽类,干扰素-α,氟达拉滨,左旋多巴,氯吡格雷,流感疫苗,中药等
妊娠	常发生于产后 1~4 个月
皮肤病	银屑病,多形性红斑,疱疹性皮炎(如天疱疮)
呼吸道疾病	支气管哮喘,慢性阻塞性肺病
感染	肺炎支原体感染,乙型肝炎,丙型肝炎
其他	糖尿病,意义未明的单克隆丙种球蛋白病,移植抗宿主病,手术

表 2 获得性血友病 A(AHA)与血友病 A 伴抑制物的比较

特点	获得性血友病 A	血友病 A 伴抑制物
年龄与性别	中老年为主,男女均可发病	年轻发病居多,男性发病
病因	约半数患者存在基础疾病或危险因素	遗传和非遗传因素
抗体类型	针对内源性凝血因子Ⅷ的自身抗体	针对外源性凝血因子Ⅷ的同种抗体
抗体动力学	II 型反应	I 型反应
残留 FⅧ活性	可有残留凝血因子Ⅷ活性	多无残留凝血因子Ⅷ活性
出血特征	多部位出血,常见瘀斑、血肿等,罕见关节出血	常见关节、肌肉出血
死亡率	增加	无明显增加

度。AHA的诊断流程可参考图1。另外,尚需筛查引起AHA的潜在病因。

3. 鉴别诊断:除了AHA,单一APTT延长还见于以下情况^[9-12]:先天性FⅫ或激肽释放酶原(PK)/高分子激肽原(HWMK)缺乏,先天性FIX、FⅨ、FⅧ或VWF缺乏,获得性FIX、FⅨ或VWF缺乏,狼疮抗凝物(LA)阳性。鉴别要点:①先天性FⅫ或PK/HWMK缺乏:不引起出血,APTT纠正试验可完全纠正。②先天性FⅧ缺乏(血友病A)、FⅨ缺乏(血友病B)、FXI缺乏或VWF缺乏:多数有家族史,自幼出血,APTT纠正试验0 h和2 h均完全纠正。③获得性FIX、FXI或VWF缺乏:虽然临床表现、APTT纠正试验结果与AHA类似,但通过对这些因子水平和抑制物的测定很容易鉴别。④LA阳性:不引起出血,APTT纠正试验0 h和2 h均不纠正(即刻效应),LA检测阳性(少数患者存在非特异性或弱阳性LA时,0 h也可部分纠正);另外,在怀疑LA对一期法

FⅧ活性测定产生干扰时,可采用对LA不敏感的发色底物法测定FⅧ活性。需要注意的是,个别AHA患者可同时存在LA阳性。

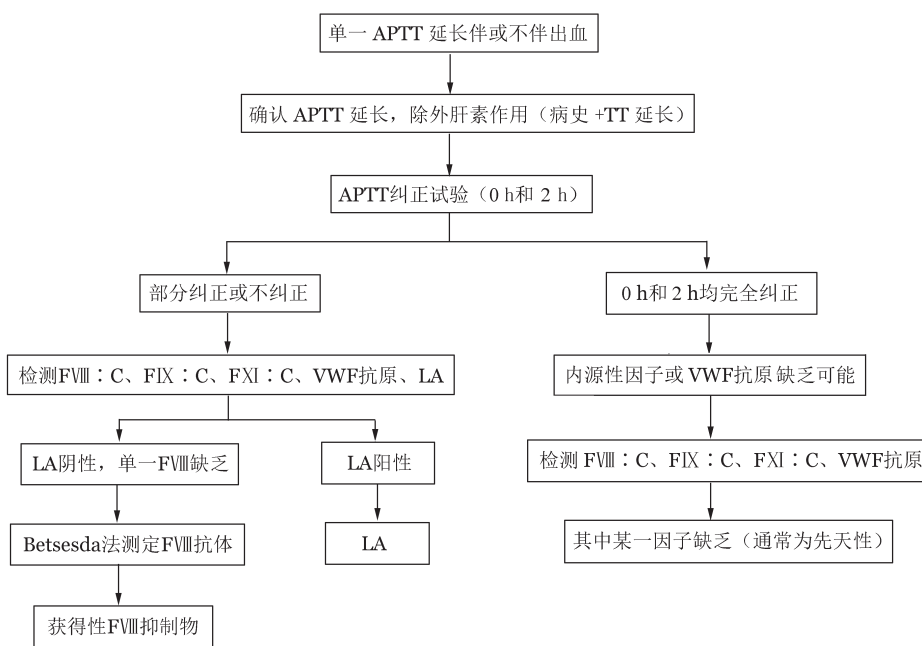
在诊断AHA时,还需要注意以下问题:①当患者FⅧ自身抗体滴度较高、抑制作用较强时,可能造成其他因子水平下降(假阳性),但FⅧ下降最显著。此时可加做平行稀释试验以准确测定凝血因子水平,随着患者血浆稀释倍数的升高,其他因子水平可恢复正常,仅FⅧ水平显著下降^[1]。②有些AHA患者FⅧ自身抗体可能在体外对FⅧ不甚敏感,尤其滴度较低时,测定结果比实际水平要低。为增加检测的敏感性,可把患者血浆在58℃下预加热90 min后再检测抗体滴度^[12]。③AHA患者APTT、FⅧ:C及抗体滴度与患者出血严重程度之间相关性较差,不能仅靠实验室指标判断病情的严重程度^[9]。

六、AHA的治疗

表3 APTT延长+正浆纠正试验的鉴别意义

疾病种类	纠正试验	
	0 h(即刻)	2 h
先天性内源性凝血因子、PK/HWMK或VWF缺乏	纠正	纠正
获得性内源性凝血因子或VWF抑制物	部分纠正(少数完全纠正)	不纠正
狼疮抗凝物	不纠正(少数部分纠正)	不纠正

注:APTT:活化部分凝血活酶时间;PK:激肽释放酶原;HWMK:高分子激肽原;VWF:血管性血友病因子



APTT:活化部分凝血活酶时间;TT:凝血酶时间;VWF:血管性血友病因子;LA:狼疮抗凝物;FⅧ、FⅨ、FXI分别为凝血因子Ⅷ、Ⅸ、ⅩI;FⅧ:C、FIX:C、FXI:C分别为FⅧ、FⅨ、FXI活性

图1 获得性血友病A(AHA)的诊断流程

目前没有关于AHA治疗的对照研究资料,相关指南或共识都是基于观察性研究结果和专家经验制订的。概括来讲,AHA的治疗应遵循以下原则^[9-11,13-15]:①对出血患者应紧急止血和预防再次出血。②对所有患者尽早给予免疫抑制治疗,清除FⅧ自身抗体。③治疗基础疾病或去除诱因。此外,在疾病缓解前,禁用肌肉注射或影响血小板功能的药物,尽量避免手术等有创操作,在治疗期间应每周检测1次FⅧ:C和抑制物。

(一)止血治疗

诊断时存在严重出血的患者需接受紧急止血治疗,无出血或轻度出血的患者仅需免疫抑制治疗即可。

1. 一线治疗:推荐使用旁路制剂rFⅦa或活化凝血酶原复合物(APCC)。rFⅦa的推荐剂量为90~120 μg/kg,每2~3 h静脉注射1次;APCC的推荐剂量为50~100 IU/kg,每8~12 h静脉输注1次(全天总量≤200 IU/kg)^[10,13]。EACH2研究显示rFⅦa与APCC疗效相当,二者止血率均在90%以上,但rFⅦa起效更快,rFⅦa中位用药时间为1.5 d(12次用药),APCC中位用药时间为4 d(8次用药)^[16]。如果一种旁路药物疗效不佳,可换用另一种旁路药物或交替使用两种止血药物,常可取得较好止血疗效。在应用旁路制剂时需警惕血栓并发症。EACH2研究中,rFⅦa、APCC的血栓发生率分别为4.8%、2.9%。国内无APCC,可用凝血酶原复合物(PCC)替代。据笔者经验,PCC的血栓并发症发生率明显高于rFⅦa,建议PCC的单日剂量不超过100 IU/kg,且疗程不宜过长。两种旁路止血药物的特点见表4。

2. 二线治疗:可选择大剂量FⅧ、去氨加压素(DDAVP)、氨甲环酸^[15]。当FⅧ抗体滴度较低时,可使用人源性FⅧ替代治疗或给予DDAVP刺激内皮细胞释放FⅧ以增加FⅧ:C,但较低滴度的FⅧ自身抗体也会显著降低体内FⅧ的回收率和血浆峰浓

度,实际止血效果多不理想(EACH2结果)。在能够获取旁路止血药物时,笔者不建议使用FⅧ制剂和DDAVP。重组猪FⅧ(rpFⅧ)与AHA患者FⅧ自身抗体的亲和性和交叉反应较低,多数患者输注后不会诱发FⅧ抑制物生成,可升高体内FⅧ水平而达到有效止血。文献报道28例AHA伴出血患者(FⅧ抗体滴度4~651 BU/ml)接受rpFⅧ 100~200 U/kg治疗,平均输注12.5次,24例完全止血(87.5%),5例患者产生抗猪FⅧ抗体,无其他严重不良事件^[17]。目前国内尚无rpFⅧ产品。氨甲环酸是一种较强的抑制纤维蛋白溶解药物,可作为AHA的辅助止血药物,但泌尿道出血患者禁用,否则可能引起泌尿道阻塞和肾功能不全。

艾美赛珠单抗(Emicizumab)是一种新型人源化、双特异性抗FIXa/FX单克隆抗体,可模拟FⅧa的作用,桥接FIXa和FX,激活FX、产生FXa,恢复正常止血功能。该药半衰期较长(约28 d),只需每周或每2周皮下注射1次(前4周负荷剂量3 mg/kg,每周1次),目前批准的适应证是预防伴或不伴抑制物血友病A患者的出血^[18]。基于艾美赛珠单抗的作用机制,推测其对AHA患者可能有效。已有AHA患者使用艾美赛珠单抗有效预防出血的个案报道^[19-20]。

(二)抑制物清除

除对个别无出血症状、抗体滴度较低、FⅧ残留活性较高的患者可先采取“观察与等待(watch and wait)”外,指南建议对所有AHA患者都进行抑制物清除治疗^[10-11]。

1. 一线治疗:糖皮质激素单用或联合环磷酰胺。糖皮质激素可选择泼尼松(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,4~6周)或地塞米松(40 mg/d,连续4~7 d)。环磷酰胺剂量为1.5~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程不超过6周^[13]。EACH2研究显示,多数患者对免疫抑制剂治疗反应较好;泼尼松联合环磷酰胺与单用泼尼松相比,完全缓解(CR)率更高(分别为80%、58%)、达CR时

表4 两种旁路止血药物的特点

药物	成分	半衰期	止血疗效	血栓风险	病毒传播	免疫记忆反应
凝血酶原复合物(PCC)/活化凝血酶原复合物(APCC)	血浆制品,含凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X	较长(除凝血因子Ⅶ外)	较好;对重度出血患者疗效50%~76%	可能过度激活全身凝血,造成血栓事件或DIC;禁与抗纤溶药同时使用	可能存在	可能存在
重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)	重组产品,单一成分	较短(3~6 h),需频繁给药	较好,起效快;疗效与抗体滴度无关	血栓风险低,可与抗纤溶药同时使用	无	无

间更短(分别为32 d、34 d),持续CR的患者更多(分别为70%、48%)^[21]。据笔者观察,绝大多数患者经泼尼松和环磷酰胺联合治疗4周即可获得CR,此后可逐渐减量,维持治疗4~6周后停药。在治疗过程中需密切观察糖皮质激素和环磷酰胺的不良反应(感染、骨髓抑制等)并给予及时处理。

2. 二线治疗:包括利妥昔单抗、硫唑嘌呤、环孢素A、长春新碱、霉酚酸酯等,可在一线药物治疗4~6周后疗效不佳或存在使用糖皮质激素、环磷酰胺的禁忌证时应用^[11,13]。EACH2研究中,14例患者在一线方案治疗失败或复发后应用利妥昔单抗,7例(50%)达到持续CR。荟萃分析显示,利妥昔单抗375 mg/m²每周1次、共4次,单用或联合其他免疫抑制剂的有效率达90%,但起效较慢(中位CR时间64 d)^[22]。有指南建议,泼尼松联合利妥昔单抗可作为一线方案治疗AHA^[10]。对高龄、合并症较多患者,不用糖皮质激素或细胞毒药物而选择利妥昔单抗,有可能避免发生感染、骨髓抑制等不良反应。但也需警惕利妥昔单抗引起的相关不良反应(心律失常、机会性感染等)。

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,可引起抗体生成浆细胞的凋亡,还具有抑制活化B细胞增殖及调节T细胞反应的作用。个案报道硼替佐米对难治性AHA、尤其利妥昔单抗治疗无效的患者有效,提示硼替佐米可能对利妥昔单抗不能清除的CD20阴性浆细胞具有清除作用^[23]。因此,对难治性AHA患者也可试用硼替佐米。

多项研究显示,静脉免疫球蛋白对AHA患者作用有限,因此不建议使用^[10-11]。对于高滴度抑制物(>5 BU/ml)患者,也可先通过血浆置换或体外免疫吸附方法降低体内抗FⅧ自身抗体,然后再给予免疫抑制治疗。

(三)疗效判断及监测

CR定义为:FⅧ:C正常(>50%)、抑制物阴性(<0.6 BU/ml)、停用免疫抑制剂后无复发。CR后FⅧ:C和FⅧ抑制物监测:前6个月每月1次,后6个月每2~3个月1次;完全缓解1年后每6个月1次^[11]。

七、预后

综合以往文献报道结果,AHA的CR率为60%~90%,复发率为10%~20%,总体死亡率为21%。引起患者死亡的原因有致命性出血、基础疾病、治疗相关不良反应及心血管并发症等,其中,严重出血相关死亡率为2.9%~22%,免疫抑制治疗相关死亡率为4.2%~16%^[1,9,10,24]。

多因素分析显示,影响患者生存的不良因素为WHO体能状态>2级、IgA型自身抗体和恶性肿瘤^[9,25]。诊断延误、免疫抑制剂治疗延迟或剂量不标准以及对感染等并发症处理不当均可导致AHA治疗失败,在临床上应尽量避免。

参考文献

- [1] Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice [J]. Br J Haematol, 2010, 148(2): 183-194. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07915.x.
- [2] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 622-631. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
- [3] Chai-Adisaksopha C, Rattarittamrong E, Norasetthada L, et al. Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single-centre study and systematic review [J]. Haemophilia, 2014, 20(3): e205-210. DOI: 10.1111/hae.12383.
- [4] Sun BY, Xue F, Feng Y, et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China [J]. Br J Haematol, 2019, 187(5): 653-665. DOI: 10.1111/bjh.16128.
- [5] Webert KE. Acquired hemophilia A [J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(7): 735-741. DOI: 10.1055/s-0032-1326779.
- [6] Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options [J]. Hematology, 2017, 22(9): 514-520. DOI: 10.1080/10245332.2017.1319115.
- [7] Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A [J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(5): 433-446. DOI: 10.1055/s-0032-1315757.
- [8] Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice [J]. Eur J Haematol, 2015, 95 Suppl 81: 36-44. DOI: 10.1111/ejh.12689.
- [9] Knöbl P. Prevention and management of bleeding episodes in patients with acquired hemophilia A [J]. Drugs, 2018, 78(18): 1861-1872. DOI: 10.1007/s40265-018-1027-y.
- [10] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance [J]. Am J Hematol, 2017, 92(7): 695-705. DOI: 10.1002/ajh.24777.
- [11] Tiede A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A [J]. Haematologica, 2020, 105(7): 1791-1801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.
- [12] Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges [J]. Semin Thromb Hemost, 2014, 40(7): 803-811. DOI: 10.1055/s-0034-1390004.

- [13] 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. 获得性血友病A诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (6): 575- 576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.026.
- [14] Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO [J]. Br J Haematol, 2013, 162 (6): 758- 773. DOI: 10.1111/bjh.12463.
- [15] Shetty SD, Ghosh K. Challenges and open issues in the management of acquired hemophilia A (AHA) [J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 54(3): 275-280. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.11.012.
- [16] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry [J]. Blood, 2012, 120 (1): 39-46. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408930.
- [17] Gomperts E. Recombinant B domain deleted porcine factor VIII for the treatment of bleeding episodes in adults with acquired hemophilia A [J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8 (4): 427-432. DOI: 10.1586/17474086.2015.1040758.
- [18] Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal [J]. Haemophilia, 2019, 25 (1): 11-20. DOI: 10.1111/hae.13641.
- [19] Knoebl P, Sperr WR., Schellongowski P, et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia_A: lessons learned from 4 very different cases [J]. Blood, 2018, 132 (Suppl 1): 2476. DOI: org/10.1182/blood-2018-99-116973.
- [20] Knoebl P, Thaler J, Jilma P, et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A [J]. Blood, 2021, 137 (3): 410-419. DOI: 10.1182/blood.2020006315.
- [21] Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. Blood, 2012, 120(1): 47-55. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409185.
- [22] Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 63 (1): 47- 52. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.11.004.
- [23] Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases [J]. Blood Adv, 2016, 1 (1): 31-35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016001412.
- [24] Bittinga RL, Benta S, Li Y, et al. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009, 20 (7): 517- 523. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832ca388.
- [25] Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study [J]. Blood, 2015, 125 (7): 1091-1097. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587089.

(收稿日期:2021-01-22)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部