

血友病A抑制物研究进展

王诗轩 杨仁池

Advances in Hemophilia A inhibitors Wang Shixuan, Yang Renchi

Corresponding author: Yang Renchi, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: rcyang65@163.com

随着科技的进步和经济的发展,全球范围内血友病的治疗取得了长足的进步。尽管如此,替代治疗仍然是本病唯一有效的治疗方法。治疗相关并发症(如血源性传播病毒的感染以及FVIII抑制物的产生)越来越受到大家的重视。抑制物的产生增加了治疗难度,同时也增加了患者的致残率和死亡率^[1],严重影响患者的生活质量,加重了患者经济负担^[2]。虽然2013年已经发表了血友病诊断与治疗的中国专家共识,但限于篇幅,关于抑制物的问题没有充分阐述^[3]。近几年该领域有许多新的进展,本文就近年来血友病A抑制物相关研究进展进行综述。

一、抑制物产生的非遗传因素

患者抑制物发生的危险因素包括遗传和非遗传两大主要因素。遗传因素主要有基因突变、种族和家族等;非遗传因素包括外伤史、暴露日、输注剂量和药物品种及治疗策略等。遗传性因素是抑制物产生的前提和基础,非遗传因素是抑制物产生的触发因素,二者共同参与了抑制物的发生、发展,也决定了抑制物的严重程度^[4]。

关于遗传因素对于抑制物的影响国内外学者已经有共识,本文不再讨论。在此,重点讨论非遗传因素对于抑制物形成的影响。由于患者体内外可控性非遗传因素参与了抑制物形成,因此通过干预某些非遗传因素可以减少抑制物的产生。准确识别高危患者潜在的非遗传因素的目的在于科学合理的制定治疗方案从而达到个体化治疗,减少抑制物发生,减轻患者经济负担。

1. 首次暴露年龄与既往接触凝血因子制剂史:小于6个月的患儿首次接受替代治疗后3年中抑制物的累积发生率为41%,6个月~1岁患儿的抑制物发生率为29%,而大于1岁患儿抑制物累积发生率为12%^[5]。因此,年龄越小的患者,越应慎重使用FVIII制剂。2016年来自芬兰的多中心研究表明,未接受过治疗患者(PUP)接受不同种类重组FVIII(rFVIII)制剂预防治疗后的抑制物发生率均较低,具有高危和

低危基因型的患者抑制物产生无明显差异,减少出血事件能够降低抑制物产生^[6]。

2. 强化治疗的时间:强化治疗更容易形成抑制物,CANAL研究发现,严重出血和外伤时运用强化或大剂量持续FVIII输注容易形成抑制物。连续强化治疗超过5d抑制物发生率是强化治疗1d或2d的3.3倍^[7]。强化治疗导致机体免疫系统持续暴露于FVIII,同时由于组织损伤和炎症进而引起细胞坏死,坏死细胞激活抗原提呈细胞,上调共刺激分子并刺激B细胞抗体产生。

3. 预防治疗:既往国外研究表明预防治疗可以减少抑制物的产生^[8]。CANAL研究表明,和按需治疗相比,预防治疗的前20个暴露日并不能减少抑制物的发生^[7]。同时为验证小剂量rFVIII降低PUP抑制物产生假说的EPIC研究也因为大部分研究对象在研究中产生抑制物而提前终止,但该研究同时认为传统的血浆抑制物定性的阈值(≥ 0.6 BU/ml)并不能全面的反应机体内全部抑制物水平^[9]。

4. FVIII制剂类型与抑制物的产生:含有血管性血友病因子(VWF)的血浆源性FVIII具有较轻的免疫源性(特别是未曾接受替代治疗的患者),有利于免疫耐受的建立。VWF发挥免疫保护的作用,阻止FVIII被树突细胞吞噬,从而阻止被CD4⁺T细胞提呈,不能活化B细胞产生抗体。Qadura等^[10]通过研究血友病小鼠脾脏细胞因子微环境发现注射rFVIII制剂能够诱导Th1相关细胞因子和IL-10产生,而血浆源性FVIII制剂诱导Th2相关细胞因子和TGF- β 产生,同时在注射血浆源性FVIII制剂小鼠血浆中检测到高滴度的抗VWF因子抗体。因此,VWF可增加APC与FVIII的接触时间、延缓脾脏边缘区B细胞产生抗体的时间。Wight和Paisley^[11]于2003年首次报道在PUP使用血源性FVIII抑制物的发生率为0~12%,而单独使用rFVIII制剂抑制物的发生率高达36%~39%。由于研究对象的异质性,尚不能得出肯定的结论。2008年Calvez等^[12]通过分析四项比较性研究得出了相同的结论,重型PUP使用血源性FVIII制剂产生抑制物的概率低于rFVIII制剂。迄今为止,共有5项大样本临床研究对比了PUP使用血源性FVIII制剂和rFVIII制剂抑制物的发生率,发现使用血源性FVIII制剂抑制物发生率较低。2013年发表了RODIN研究的结果,该研究纳入了574例重型血友病患者,累计抑制物发生率为32.4%(22.4%为高反应型),血源性和rFVIII制剂抑制物发生率差异无统计学意义。该项研究为前瞻性临床研究,但不是双盲对照实验,且血源性FVIII入组患者偏少,rFVIII制剂不统一,因而结果存在一定的选择偏倚,限制了结论的准确性^[13]。2016年SIPPET研究结果表明,使用rFVIII制剂的患者抑制物发生率是使用血浆源性含VWF

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.018

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、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

的FⅧ制剂患者的1.87倍,重组制剂的高免疫原性与二代产品无明确相关性^[14]。

自上世纪80年代末首次报导应用rFⅧ成功治疗1例重型血友病A患者以来^[15],目前已有第一代、第二代和第三代rFⅧ产品陆续投放市场,极大地改善了血友病患者的预后,提高了替代治疗的安全性。现今,欧美等发达国家主要使用的是第二代和第三代rFⅧ制剂。第一代产品主要使用人血白蛋白作为稳定剂,第二代产品虽然以蔗糖替代人血白蛋白作为稳定剂,降低了病原微生物的潜在感染风险,但培养体系中仍含有人血白蛋白,第三代产品主要特点是在任何阶段均不含人或动物血浆来源的蛋白,用重组的蛋白来代替原有细胞培养液中的各种蛋白组分,以海藻糖或蔗糖作为稳定剂,因此在重组制剂中安全性最高。2011年,Aledort等^[16]发布了对前瞻性研究进行的Meta分析的结果,与全长rFⅧ相比,应用B结构域缺失型(BDD)rFⅧ会带来更高的抑制物发生风险。最近,三项临床研究结果显示rFⅧ制剂的类型是PUP抑制物形成的危险因素,输注BDD rFⅧ与全长链rFⅧ制剂患者抑制物的发生率并无不同,而以蔗糖作为稳定剂的二代rFⅧ制剂抑制物发生风险较高^[2,12,17]。2013年,一篇纳入28项前瞻性研究总计1421例患者的Meta分析的结论显示,不同rFⅧ制剂抑制物产生率并差异无统计学意义^[18]。一项来自加拿大的临床研究显示,输注不同种类rFⅧ制剂重型PUP的抑制物发生率差异无统计学意义^[19]。2015年,欧洲血友病协会(EUHASS)发布了2008-2012年随访登记PUP及先前接受过治疗患者(PTP)抑制物监测结果,研究显示使用不同rFⅧ制剂的两组患者抑制物发生率差异无统计学意义^[20]。造成上述争议可能是由于FⅧ治疗方式的改变和患者选择偏倚所致。2016年,欧洲药品管理局发布声明,认为目前的研究证据并不能确定在不同种类的rFⅧ制剂中使用二代rFⅧ制剂抑制物发生率高。

另外,对于不同重组制剂之间的更替使用是否增加了PTP抑制物产生,2015年Charles团队的一项前瞻性研究结果显示,PTP由使用三代rFⅧ改为二代rFⅧ的过程与抑制物产生无关^[21]。

5. 手术与创伤:麻醉状态下的手术过程以及术中使用的止血纱布和缝线能够显著诱导全身免疫应激,导致异常过激免疫反应的发生^[22]。同时术前、术中和术后大剂量使用FⅧ、手术时首次使用FⅧ均显著增加了抑制物的产生。提示围手术期凝血因子强化治疗是手术期间抑制物发生的主要诱因^[23]。

6. 疫苗接种:既往关于FⅧ的临床实验在设计中都避免研究对象在注射期间接受疫苗接种^[24]。由于缺乏阳性对照以及混杂因素较多,目前尚无疫苗接种直接增加抑制物产生的证据。在同时接受疫苗接种和FⅧ替代治疗的患者中未发现抑制物产生与疫苗接种相关^[25]。

二、血友病A伴抑制物形成的治疗

对于FⅧ抑制物患者的治疗原则主要有两个方面:控制出血和清除抑制物。具体治疗的选择取决于患者入院时的

临床表现和抑制物的滴度水平以及患者的经济条件。当患者的抑制物滴度较高但无严重出血时,可先行通过血浆置换或免疫吸附等措施降低体内抑制物浓度,再根据患者是高反应型还是低反应型决定采用何种止血制剂,有效控制出血后再行清除抑制物的治疗。

1. 出血的治疗:出血是血友病抑制物形成最主要的并发症,临床观察到患者出血较以往增多、常规剂量FⅧ制剂输注止血疗效下降或无效;轻/中型血友病患者出血表现加重(如出现严重的自发关节和肌肉出血),要考虑到抑制物产生的可能。对于低抗体滴度患者(<5 BU/ml,约占25%),无明显出血时可以继续观察,部分患者的抑制物可于6个月内自行消失。对于无重要脏器出血、出血量不大的患者,加大剂量的FⅧ替代治疗仍有效^[26]。大剂量FⅧ虽可产生免疫记忆以至抗体滴度升高,导致高反应型抑制物产生,但大剂量FⅧ的输注仍是治疗急性出血(特别是出血量较大时)的最有效方法。对于抗体滴度>5 BU/ml(约占75%)的患者或诱导免疫耐受治疗(ITI)失败或ITI治疗中的出血患者,需立即采用“旁途径”的方式止血。可供选择的“旁途径”药物包括基因重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)、凝血酶原复合物(PCC)及活化凝血酶原复合物(aPCC)。对单一旁途径无效者,Dargaud等^[27]报导采用aPCC与rFⅦa序贯疗法,即在12 h内1次aPCC与1~2次rFⅦa交替给药,每3~6 h 1次,给药剂量在单一旁途径给药基础上根据患者情况调整,按此方案治疗4例患者5次出血事件,均在12~24 h内被控制,未出现血栓、DIC等不良反应。两种药物连用时应严密监测剂量、凝血酶启动程度,以防止发生血栓形成。其他可供选择的药物包括猪FⅧ。2015年Kruse-Jarres等^[28]报道了采用重组猪FⅧ成功控制28例获得性血友病伴抑制物形成患者的严重出血。

2. 抑制物清除治疗:目前认为未进行抑制物清除治疗的患者,7%的低反应型及71%的高反应型可发展成为永久抑制物患者^[29]。因此,对于高反应型抑制物应给予合适的清除治疗。诱导免疫耐受及免疫抑制治疗是目前清除抑制物的两种主要策略。

ITI是目前主要的根除重型血友病伴抑制物的治疗方案,总体有效率约70%,治疗成功率不受使用产品类型影响^[30]。对于低抗体滴度(<5 BU/ml)患者,加大剂量FⅧ替代治疗仍有效。有研究显示,61%(62/101)的患者的抑制物可于6个月内自行消失^[29]。如果替代治疗不能有效控制出血,应考虑ITI治疗。当患者抑制物滴度在5~10 BU/ml时,应立即开始ITI治疗,此时开始治疗疗效最佳,中位缓解时间较长^[26]。抑制物滴度>10 BU/ml而无明显出血时,可以暂缓ITI并密切观察抑制物变化直到抑制物滴度<10 BU/ml。高反应者ITI治疗前可预测患者对ITI的疗效(表1),同时对患者进行危险程度分层(表2),制订个体化ITI方案。

目前,ITI治疗的方案有以下三种:①Bonn方案:该方案是大剂量FⅧ方案,通常给予FⅧ剂量为150 IU/kg,每日2次,对于高危出血患者同时给予aPCC 50 IU/kg,每日2次;该

表1 诱导免疫耐受治疗(ITI)疗效预测评估因素^[31]

| |
|------------------------------|
| 临床特点 |
| 青年患者 |
| ITI治疗前抑制物滴度<10 BU/ml |
| 抑制物历史滴度峰值<200 BU/ml |
| 抑制物形成病史<5年 |
| 低危FⅧ基因突变类型(小片段插入、小片段缺失、错义突变) |

表2 诱导免疫耐受治疗(ITI)患者的危险分层^[32]

| 因素 | 低危 | 高危 |
|----------------------|------------|------------|
| 开始ITI治疗时的年龄 | <8岁 | ≥8岁 |
| 抑制物历史峰值 | <200 BU/ml | ≥200 BU/ml |
| 开始ITI前抑制物滴度 | <10 BU/ml | ≥10 BU/ml |
| ITI前抑制物滴度降至<10 BU/ml | <24个月 | ≥24个月 |

方案一直使用到抗体滴度低于1 BU/ml。②van Creveld(荷兰)方案:首先按公式 $[2 \times \text{体质量} \times (100 - \text{红细胞压积}) \times 0.8 \times \text{抑制物滴度}]$ 计算给予首剂量FⅧ中和体内抑制物;然后给予FⅧ每次25~50 IU/kg。③Malmo方案:该方案基于FⅧ输注联合免疫抑制治疗,对于初始抗体高滴度的患者,采用该方案时建议使用免疫吸附方法使抗体滴度低于10 BU/ml后开始ITI治疗。治疗时给予口服泼尼松50~150 mg/d和环磷酰胺 $12 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 共2 d,以后环磷酰胺 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,共治疗8~10 d,同时也可加用静脉丙种球蛋白(IVIG) $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 共5 d;给予大剂量FⅧ输注,维持体内FⅧ浓度40%~100% 2~3周,然后每周2~3次预防性输注FⅧ治疗^[33]。

根据国际ITI登记组(IITI)的资料,69.7%的低危高反应血友病A伴抑制物形成患者在ITI治疗成功。对于高危患者,ITI治疗有效率也可达40%。关于ITI治疗FⅧ用量的选择,仍存在争议。IITI研究发现在低危患者中,小剂量和大剂量FⅧ治疗成功率无明显差异,但小剂量FⅧ组抑制物转阴性时间为9.2个月,大剂量组为4.6个月。提示高剂量组更能迅速诱导免疫耐受。但在实际工作中,还需要从患者出血频率、经济条件的实际出发,个体化选择FⅧ剂量。含VWF的FⅧ制剂疗效是否更好,亦存在较大争议,van Velzen等^[34]研究显示含VWF的FⅧ制剂治疗效果并不优于不含VWF制剂。

免疫抑制剂能够影响免疫耐受的形成,增加抑制物根除成功率。目前主要免疫抑制药物括利妥昔单抗、IVIG及其他免疫抑制剂如泼尼松、甲泼尼龙、环磷酰胺等。Malmo方案中包括联合使用环磷酰胺、泼尼松和IVIG,总体有效率达70%~80%^[26]。

利妥昔单抗通过与B细胞结合,抑制B细胞产生抗体。每周剂量 375 mg/m^2 共4~12周,直至抗体消失。Franchini等^[35]报告利妥昔单抗联合糖皮质激素或细胞毒药物,70%~80%的伴抑制物形成患者可获得缓解。目前利妥昔单抗治疗抑制物阳性血友病A患者多限于个案报告及系

统性回顾分析,且多与ITI联合应用或作为单用ITI治疗失败的二、三线用药。

最近,一项前瞻、开放、单臂的临床试验研究了单独使用利妥昔单抗治疗高反应血友病伴抑制物形成患者,总计23例受试者,其中16例对FⅧ抵抗同时抑制物滴度>5 BU/ml。试验结果显示,主要反应(抑制物滴度<5 BU/ml,再次使用FⅧ时不会出现抑制物升高)占18.8%(3/16),次要反应(抑制物滴度5~10 BU/ml,但峰值低于历史峰值的50%)占6.2%(1/16)^[36]。因此,以利妥昔单抗作为抑制物阳性血友病A的免疫诱导治疗,尚需大样本的前瞻性临床研究以确定其安全性、疗效、用药方案及疗效影响因素。

3. 治疗抑制物的新药:Emicizumab (ACE910)一种人源化双向特性抗体,通过桥联的方式结合FIXa和FX,从而仿真FⅧ的生理功能,促进凝血酶的产生^[37]。2016年新英格兰杂志发表了Emicizumab治疗血友病伴或不伴抑制物患者的一项开放、非随机化临床研究,研究共纳入18例重型日本血友病患者,Emicizumab皮下注射每周1次,共12周。结果显示治疗期间11伴抑制物阳性患者中8例无出血事件(73%),7例抑制物阴性患者中5例无出血事件(71%)。无明显药物不良事件和凝血异常,血浆中无抗Emicizumab抗体出现^[38]。Emicizumab注射简便,半衰期较长,其独特的作用机制使其成为非常有潜力的血友病治疗药物之一。由于该研究为非随机化研究,缺少对照,纳入患者数目较少,观察时间较短,所以存在一定偏倚。未来还需更为严谨的临床研究来评估Emicizumab的长期使用的安全性和有效性。

三、结语

虽然近年来对血友病抑制物的研究越来越深入,但我们依然不清楚抑制物发生的异质性的机制以及抑制物形成前机体的免疫环境的变化。抑制物形成是目前血友病患者综合治疗中最主要和严重的并发症之一。抑制物的治疗会带来较重的经济负担,也会严重影响患者的生活质量。尽可能减少血友病患者凝血因子抑制物的产生是目前临床医生面临的挑战,我们需要建立更加科学和规范的血友病患者管理体系,以更加有效的预测和防范抑制物形成,提高血友病患者生存质量。

参考文献

[1] Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States[J]. Am J Hematol, 2015, 90(5):400-405. DOI: 10.1002/ajh.23957.

[2] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A[J]. N Engl J Med, 2013, 368(3):231-239. DOI: 10.1056/NEJMoa1208024.

[3] 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(2013年版)[J].中华血液学杂志, 2013, 34(5):461-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.020.

[4] Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development

- of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study [J]. *Blood*, 2007, 109(11):4693-4697. DOI: 10.1182/blood-2006-11-056317.
- [5] van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, et al. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 89(3):475-479.
- [6] Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(5):721-729. DOI: 10.1111/hae.12974.
- [7] Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study [J]. *Blood*, 2007, 109(11):4648-4654. DOI: 10.1182/blood-2006-11-056291.
- [8] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(6):535-544. DOI: 10.1056/NEJMoa067659.
- [9] Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, et al. The EPIC study: a lesson to learn [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(5):622-628. DOI: 10.1111/hae.12666.
- [10] Qadura M, Waters B, Burnett E, et al. Recombinant and plasma-derived factor VIII products induce distinct splenic cytokine microenvironments in hemophilia A mice [J]. *Blood*, 2009, 114(4):871-880. DOI: 10.1182/blood-2008-09-174649.
- [11] Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review [J]. *Haemophilia*, 2003, 9(4):418-435.
- [12] Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2014, 124(23):3398-3408. DOI: 10.1182/blood-2014-07-586347.
- [13] Kessler CM, Iorio A. The Rodin (Research Of Determinants of INhibitor Development among PUPs with haemophilia) study: the clinical conundrum from the perspective of haemophilia treaters [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(3):351-354. DOI: 10.1111/hae.12149.
- [14] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21):2054-2064. DOI: 10.1056/NEJMoa1516437.
- [15] White GC, McMillan CW, Kingdon HS, et al. Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(3):166-170. DOI: 10.1056/NEJM198901193200307.
- [16] Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(11):2180-2192. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04472.x.
- [17] Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011 [J]. *Blood*, 2014, 124(23):3389-3397. DOI: 10.1182/blood-2014-07-580498.
- [18] Franchini M, Coppola A, Rocino A, et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(7):752-766. DOI: 10.1055/s-0033-1356715.
- [19] Vézina C, Carcao M, Infante-Rivard C, et al. Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010 [J]. *Haemophilia*, 2014, 20(6):771-776. DOI: 10.1111/hae.12479.
- [20] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(5):968-975. DOI: 10.1160/TH14-10-0826.
- [21] Hay CR, Palmer BP, Chalmers EA, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(2):219-226. DOI: 10.1111/hae.12563.
- [22] Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(4):325-332. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235210.85073.fc.
- [23] Eckhardt CL, van der Bom JG, van der Naald M, et al. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(10):1948-1958. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04467.x.
- [24] Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(6):747-755. DOI: 10.1586/17474086.2014.963550.
- [25] Abstracts of the XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015 [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 Suppl 2:1-997. DOI: 10.1111/jth.12993.
- [26] Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1):364-371. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.364.
- [27] Dargaud Y, Lienhart A, Negrier C. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery [J]. *Blood*, 2010, 116(25):5734-5737. DOI: 10.1182/blood-2010-06-291906.
- [28] Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(2):162-170. DOI: 10.1111/hae.12627.
- [29] Tagariello G, Iorio A, Matino D, et al. High rate of spontaneous inhibitor clearance during the long term observation study of a single cohort of 524 haemophilia A patients not undergoing

- immunotolerance [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:63. DOI: 10.1186/1756-8722-6-63.
- [30] Waters B, Lillicrap D. The molecular mechanisms of immunomodulation and tolerance induction to factor VIII [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (9):1446-1456. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03538.x.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 杨仁池. 提高对血友病患者产生凝血因子抑制物的认识 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32 (3):145-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.03.001.
- [34] van Velzen AS, Peters M, van der Bom JG, et al. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166 (4):485-495. DOI: 10.1111/bjh.12942.
- [35] 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.
- [36] Leissing C, Josephson CD, Granger S, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A. A Phase II study [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112 (3):445-458. DOI: 10.1160/TH14-01-0078.
- [37] Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (10):1570-1574. DOI: 10.1038/nm.2942.
- [38] Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (21):2044-2053. DOI: 10.1056/NEJMoa1511769.

(收稿日期:2016-11-08)

(本文编辑:徐茂强)

更正

本刊2017年第38卷第3期刊出的“成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)”“复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)”参加指南讨论的专家部分有误,更正如下,并向有关专家和读者致歉!

参加指南讨论的专家:中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(王建祥、肖志坚、秘营昌、魏辉);上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民、赵维莅);浙江大学附属第一医院(金洁、张仪);第二军医大学长海医院(王健民);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、赵东陆);四川大学华西医院(刘霆);中国医学科学院北京协和医院(周道斌);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、刘开彦、江倩);北京大学第三医院(克晓燕);解放军307医院(陈虎);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫);山西医科大学第二医院(杨林花);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁);中山大学附属第一医院(李娟);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰);河北医科大学第二医院(罗建民);河南省肿瘤医院(宋永平);中南大学第二附属医院(张广森);北京大学第一医院(任汉云);吉林大学第一医院(李薇);中国医科大学附属第一医院(李艳);贵州医科大学附属第一医院(王季石);青海省人民医院(冯建明);第四军医大学附属西京医院(陈协群);西安交通大学第一附属医院(张梅);福建医科大学附属协和医院(胡建达);第三军医大学第二附属医院(张曦);南昌大学第一附属医院(陈国安);南京医科大学第一附属医院(李建勇);安徽省立医院(孙自敏);第二军医大学长征医院(侯健);山东大学附属齐鲁医院(纪春岩);山东省立医院(王欣);南方医科大学南方医院(刘启发);深圳第二人民医院(杜新、刘焕勋);内蒙古医科大学附属医院(韩艳秋);成都军区昆明总医院(胡灯明);新疆医科大学第一附属医院(江明)

本刊编辑部