

血友病A和血友病B患者出血和关节病表现差异的回顾性分析

王诗轩 关悦 聂彦博 李慧媛 孙博洋 王夕妍 杨仁池

【摘要】 目的 分析血友病A(HA)和血友病B(HB)的出血频率和X线分级情况、X线分级进展的危险因素及差异。方法 回顾性分析2007年1月至2010年12月中国医学科学院血液病医院收治的211例血友病患者的临床资料,随访部分患者出血关节的X线Arnold-Hilgartner诊断分级结果。结果 211例患者均为男性,其中HA 150例,HB 61例。HA组总体中位年均总出血次数、中位年均关节出血次数分别为20.5(0~48)、13.5(0~38)次,HB组总体中位年均总出血次数、中位年均关节出血次数分别为13(1~40)、8(0~33)次,中间型HA患者中位年均总出血次数和中位年均关节出血次数高于中间型HB患者[26(1~48)次对12(1~36)次, $P<0.001$;18(0~36)次对7.5(0~26)次, $P=0.001$],而重型HA和HB患者中位年均总出血次数和中位年均关节出血次数比较差异无统计学意义[33(1~41)次对26(1~40)次, $P=0.702$;22(0~36)次对18(0~33)次, $P=0.429$]。108例HA、54例HB患者入院时行出血关节普通X线检查,HA患者血友病严重程度与关节X线Arnold-Hilgartner诊断分级呈正相关($r=0.063$, $P=0.004$);HB患者严重程度分级与关节X线Arnold-Hilgartner诊断分级无相关性($r=0.045$, $P=0.082$);36例HA和19例HB患者5年后复查病变关节X线片,总体HA与HB患者X线进展程度比较差异无统计学意义($z=1.941$, $P=0.052$),但中间型HA患者进展程度高于中间型HB患者($z=0.076$, $P=0.002$),重型HA和重型HB患者比较差异无统计学意义($z=3.139$, $P=0.945$)。多因素分析显示关节出血次数[$P<0.001$, $OR=1.166$ (95% CI 1.097~1.239)]和外伤[$P=0.018$, $OR=2.842$ (95% CI 1.196~6.755)]是血友病患者关节X线Arnold-Hilgartner诊断分级进展的独立危险因素。结论 HB患者出血频率低于HA患者,中间型患者差异尤其明显。中间型HB患者关节X线分级进展较中间型HA患者慢。关节出血次数和外伤是血友病患者关节X线Arnold-Hilgartner诊断分级进展的独立危险因素。

【关键词】 血友病A; 血友病B; 出血; 放射摄影术; Arnold-Hilgartner诊断分级

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);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)

Retrospectively analysis of the difference of bleeding frequency and hemophilic arthropathy between hemophilia A and hemophilia B patients Wang Shixuan*, Guan Yue, Nie Yanbo, Li Huiyuan, Sun Boyang, Wang Xiyan, Yang Renchi*. *Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

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

【Abstract】 Objective To analyze the difference of bleeding frequency, plain radiographic (X-ray), risk factors in hemophilic arthropathy progression and the Arnold-Hilgartner classification. **Methods** A retrospective study was conducted in 211 hemophilia patients hospitalized in our medical center between January 2007 and December 2010, some patients with hemarthrosis were followed up for 5 years. **Results** All patients were male, including 150 hemophilia A (HA) and 61 hemophilia B (HB). The HA patients bled more frequently than HB patients with annualized total bleeding rate 20.5 (0-48) vs 13 (1-40); annualized joint bleeding rate 13.5 (0-38) vs 8 (0-33), especially in moderate hemophilia [26 (1-48) vs 12 (1-36), $P<0.001$; 18 (0-36) vs 7.5 (0-26), $P=0.001$], but severe hemophilia had no

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.010

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(王诗轩、关悦、李慧媛、孙博洋、王夕妍、杨仁池);武汉大学中南医院血液科(聂彦博)

通信作者:杨仁池,Email:rcyang65@163.com

difference in bleeding frequency [33 (1-41) vs 26 (1-40), $P=0.702$; 22 (0-36) vs 18 (0-33), $P=0.429$]. The condition of the affected joints of 108 HA and 54 HB was evaluated on roentgenography. In HA patients, the Arnold-Hilgartner classification increased with the severity ratings ($r=0.063$, $P=0.004$). However, similar associations were not found in HB patients ($r=0.045$, $P=0.082$). Five years later, 36 HA and 19 HB patients received the same joint X-ray, there were no significant differences in joints radiographic progression between the total HA and HB groups ($z=1.941$, $P=0.052$). However, significant difference between moderate HA and HB was observed ($z=0.076$, $P=0.002$). Multivariate unconditioned Logistic analysis showed that annualized joint bleeding rate [$P<0.001$, $OR=1.166$ (95% CI 1.097-1.239)] and articular structural injuries [$P=0.018$, $OR=2.842$ (95% CI 1.196-6.755)] were independent risk factors for the joints radiographic progression. **Conclusion** The study suggests that there was a difference in bleeding phenotype between HA and HB, especially in moderate hemophilia. HB patients showed mild but progressive development over time, compared with HA patients. Annualized joint bleeding rate and articular structural injuries were independent risk factors for the joints radiographic progression.

【Key words】 Hemophilia A; Hemophilia B; Hemorrhage; Radiography; Arnold-Hilgartner classification

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901503); CAMS Innovation Fund for Medical Science (CIFMS) (2016-I2M-1-002)

血友病是由于机体缺乏凝血因子Ⅷ(FⅧ)或凝血因子Ⅸ(FⅨ)而导致的一种遗传性出血性疾病,分为血友病A(HA, FⅧ缺乏)和血友病B(HB, FⅨ缺乏)。最新的流行病学调查显示HA发病率为1/5 000^[1],而HB的发病率只有1/40 000^[2]。二者均以反复出血以及相关并发症为主要临床表现,关节出血占80%,其并发症多为慢性出血性关节病变,最终可导致严重的关节畸形^[3]。

传统的观念认为HA和HB在临床表现特别是在出血的表现上无明显差异。近年来,部分研究提示HB的出血程度、频率低于HA,远期预后优于HA(如较少进行关节矫形手术)^[4-6]。支持上述观点的研究结果显示,具有相同血浆凝血因子活性水平的HA患者与HB患者比较,出血程度较重,出血评分较高,凝血因子制剂消耗较多^[7]。上述结果均基于欧美人群的研究数据,缺乏亚洲人群关于HA和HB差异的资料。我们回顾性分析了2007至2010年间我院收治的211例血友病患者的临床资料,并对部分患者进行了为期5年的出血关节X线随访,旨在观察HA和HB患者出血情况的差异,为进一步优化HA和HB的凝血因子替代治疗方案提供相关数据支持。

病例与方法

1. 病例:2007年1月1日至2010年12月31日就诊于我院的211例血友病患者纳入本研究。其中HA 150例,HB 61例,诊断符合文献^[8]。HA组中位年龄为19(5~84)岁,HB组中位年龄为24(6~65)岁。按照血浆FⅧ/FⅨ活性(FⅧ:C/FⅨ:C)将患者

分为重型(<1 IU/dl)、中间型(1~5 IU/dl)、轻型(>5~40 IU/dl)。

2. 资料采集:记录患者年龄、年总出血次数、年关节出血次数、出血诱因、出血关节、出血关节X线Arnold-Hilgartner诊断分级^[9]结果。

3. 方法:依据病历资料进行回顾性分析。对年龄<12岁,有明确关节X线诊断资料,且X线分级≤2级的单个负重关节(髋关节、膝关节或踝关节)出血且无畸形关节的患者进行随访,5年后再次评估该关节X线分级。

4. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料分析采用 t 检验、方差分析、秩和检验,计数资料分析采用卡方检验,多因素分析采用非条件Logistic回归分析。年均总出血次数、年均关节出血次数以中位数表示。采用spearman秩相关分析年关节出血次数与X线进展的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料、诊断情况及分型:211例血友病患者纳入研究,均为男性。HA组150例,其中轻型42例(28.0%),中间型79例(52.7%),重型29例(19.3%);HB组61例,其中轻型8例(13.1%),中间型31例(50.8%),重型22例(36.1%)。中间型在两种类型血友病患者中所占比例均为最高。HA组<10岁占18.0%(27/150),10~18岁占31.3%(47/150),>18岁占50.7%(76/150);HB组<10岁占14.8%(9/61),10~18岁占29.5%(18/61),>18岁占55.7%(34/61)。成人(>18岁)在两种血友病入组患

者中均占多数。首次入院时出血诱因:HA组自发出血占81.3%(122/150),外伤占18.7%(28/150);HB组自发出血占72.1%(44/61),外伤占26.2%(16/61)。HB组因外伤导致出血入院患者比例高于HA组($\chi^2=4.152, P=0.047$)(表1)。所有入组患者替代治疗方式均为按需治疗。

表1 211例血友病患者的基本临床资料

指标	血友病A(150例)	血友病B(61例)
中位年龄[岁, M(范围)]	19(5~84)	24(6~65)
诊断分型[例(%)]		
轻型	42(28.0)	8(13.1)
中间型	79(52.7)	31(50.8)
重型	29(19.3)	22(36.1)
年龄分组[例(%)]		
<10岁	27(18.0)	9(14.8)
10~18岁	47(31.3)	18(29.5)
>18岁	76(50.7)	34(55.7)
入院出血诱因[例(%)]		
自发	122(81.3)	44(72.1)
外伤	28(18.7)	16(26.2)

2. HA和HB患者不同分型组和年龄组出血情况:不同类型及不同年龄组年均总出血次数和关节出血次数见表2。①轻型、中间型和重型HA患者中位年均总出血次数分别为6(0~28)、26(1~48)、33(1~41)次($P<0.001$),中位年均关节出血次数分别为5(0~28)、18(0~36)、22(0~36)次($P<0.001$),提示中位年总出血次数和年关节出血次数随分级加重而逐渐增加。<10、10~18、>18岁三组HA患者中位年均总出血次数分别为13(1~34)、19(0~42)、26(0~48)次($P<0.001$),中位年均关节出血次数分别为6(0~25)、11(0~36)、18(0~38)次($P<0.001$)。<10岁与10~18岁组中位年均总出血次数比较差异无统计学意义($P=0.056$),但>18岁组中位年均总出血次数高于其余两组,年关节出血次数随年龄增长逐渐增多($P<0.001$)。②轻型、中间型和重型组HB患者中位年均总出血次数分别为1(1~12)、12(1~36)、26(1~40)次($P<0.001$),中位年均关节出血次数分别为0(0~6)、7.5(0~26)、18(0~33)次($P<0.001$),提示患者分型越重,中位年均总出血次数和中位年均关节出血次数也越多。<10、10~18、>18岁组HB患者的中位年均总出血次数分别为10(1~26)、13.5(1~39)、17.5(1~40)次($P=0.197$),中位年均关节出血次数分别为2(0~21)、8.5(0~28)、9.5(0~33)次($P=$

0.265),提示不同年龄组HB患者出血频率差异无统计学意义。

3. HA和HB患者出血比较:HA组和HB组中位年均总出血次数比较差异无统计学意义[20.5(0~48)次对13(1~40)次, $P=0.063$],HA组中位年均关节出血次数高于HB组[13.5(0~38)次对8(0~33)次, $P=0.013$]。中间型HA组中位年均总出血次数和中位年均关节出血次数均高于中间型HB组[26(1~48)次对12(1~36)次, $P<0.001$; 18(0~36)次对7.5(0~26)次, $P=0.001$]。而重型HA组和重型HB组中位年均总出血次数和中位年均关节出血次数比较差异无统计学意义[33(1~41)次对26(1~40)次, $P=0.702$; 22(0~36)次对18(0~33)次, $P=0.429$]。轻型HA组和轻型HB组中位年均总出血次数比较差异无统计学意义[6(0~28)次对1(1~12)次, $P=0.135$],而轻型HA组中位年均关节出血次数高于HB组[5(0~28)次对0(0~6)次, $P=0.036$]。上述结果提示HA和HB在出血次数的差异主要表现在中间型血友病,而重型血友病的出血频率相似。HA和HB以年龄分组进行比较时,只有>18岁HA组中位年均关节出血次数高于>18岁HB组[18(0~38)次对9.5(0~33)次, $P=0.012$],其余分组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),这反映了成年后HA患者关节出血频率高于HB患者。详见表2。

4. 首次入院时出血关节X线评级情况:108例HA和52例HB患者入院后行出血关节X线关节摄片检查,以患者入院时出血最为严重的单个关节为分析对象。在HA组,血友病严重程度分级越重,关节X线影像学分级越高($r=0.063, P=0.004$),而HB组严重程度分级与关节X线影像学分级不相关($r=0.045, P=0.082$)。

5. 关节X线随访情况:36例HA和19例HB患者5年后再次行同一关节X线检查。总体HA和HB患者相同关节在5年后关节X线结果与首次入院时比较均有进展(HA组: $z=4.786, P=0.001$; HB组: $z=3.019, P=0.003$)。HA患者重型和中间型组随访后X线结果较首次入院时X线结果有明显进展(重型组: $z=2.641, P=0.008$; 中间型组: $z=5.172, P<0.001$),轻型组无明显进展($z=1.337, P=0.181$)。HB患者重型和中间型组X线结果较首次入院时有明显进展(重型组: $z=2.545, P=0.011$; 中间型组: $z=2.185, P=0.033$)。总HA与HB患者5年后X线进展程度相比较差异无统计学意义($z=1.941, P=0.052$)(表3);当具体分组比较时,中间型HA组进展程度

表2 血友病A和血友病B患者年均总出血次数和年均关节出血次数比较[M(范围)]

出血频率	血友病A (150例)	血友病B (61例)	t值	P值
年均总出血次数	20.5(0~48)	13(1~40)	1.874	0.063
诊断分型				
轻型	6(0~28)	1(1~12)	1.513	0.140
中间型	26(1~48)	12(1~36)	5.984	<0.001
重型	33(1~41)	26(1~40)	0.385	0.702
年龄分层				
<10岁	13(1~34)	10(1~26)	0.645	0.523
10~18岁	19(0~42)	13.5(1~39)	0.875	0.395
>18岁	26(0~48)	17.5(1~40)	1.797	0.075
年均关节出血次数	13.5(0~38)	8(0~33)	2.499	0.013
诊断分型				
轻型	5(0~28)	0(0~6)	2.187	0.036
中间型	18(0~36)	7.5(0~26)	3.315	0.001
重型	22(0~36)	18(0~33)	0.797	0.429
年龄分层				
<10岁	6(0~25)	2(0~21)	1.100	0.279
10~18岁	11(0~36)	8.5(0~28)	1.156	0.252
>18岁	18(0~38)	9.5(0~33)	2.546	0.012

注:两组出血差异比较采用两独立样本t检验

较中间型HB组高($z=0.076, P=0.002$),而重型HA组和重型HB组比较差异无统计学意义($z=3.139, P=0.945$)(表4),提示中间型HB患者关节X线分级进展可能比HA患者迟缓。

6. 血友病关节出血次数与关节X线进展的相

关性: Spearman分析显示,HA患者随着出血次数的增多,关节X线级别进展程度也逐渐增加($r=0.406, P=0.012$)。同样,HB患者出血次数也与关节X线级别进展差值相关($r=0.827, P<0.001$)。

7. 血友病患者出血关节X线分级进展的多因素分析:将差异有统计学意义($P<0.05$)的临床指标(年龄、年均关节出血次数、外伤、疾病分型、是否居住在城市)进行多因素Logistic回归分析,结果显示关节出血次数 [$P<0.001, OR=1.166(95\%CI 1.097\sim 1.239)$]和外伤 [$P=0.018, OR=2.842(95\%CI 1.196\sim 6.755)$]是血友病患者关节X线分级进展的独立危险因素。

讨 论

HA和HB是一种X染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病,其出血机制源于外周血相关凝血因子显著减少从而导致患者反复出现关节或其他部位的出血。大体上,血友病患者出血程度与疾病严重程度分型呈正相关^[10]。近年来关于两者在出血频率、临床积分以及接受关节矫型手术方面差异的研究结果也对HA和HB患者临床出血表现无明显差异的传统观点提出了挑战^[4-6]。

早在1959年,Quick和Hussey^[11]首次提出HB的出血表现可能比HA轻,特别是处于青春期阶段的患者。2008年Lowe等^[5]报道了一项纳入282例血友病患者的临床流行病学研究结果,显示HB患者的入院率只是HA患者的三分之一到二分之一,

表3 血友病患者出血关节X线随访情况[例(%)]

组别	例数	X线分级进展				
		无进展	增加1级	增加2级	增加3级	增加4级
血友病A	36	6(16.7)	12(33.3)	11(31.0)	6(16.7)	1(2.8)
血友病B	19	4(21.1)	11(57.8)	4(21.1)	0	0
z值				1.941		
P值				0.052		

注:两组X线进展差异采用Mann-Whitney U检验

表4 重型和中间型血友病患者出血关节X线随访情况[例(%)]

组别	例数	重型					中间型					
		无进展	增加1级	增加2级	增加3级	增加4级	无进展	增加1级	增加2级	增加3级	增加4级	
血友病A	6	1(16.7)	3(49.9)	1(16.7)	1(16.7)	0	22	1(4.5)	7(31.9)	9(41.0)	4(18.1)	1(4.5)
血友病B	7	1(14.2)	3(42.9)	3(42.9)	0	0	12	3(25.0)	8(66.7)	1(8.3)	0	0
z值				3.139						0.076		
P值				0.945						0.002		

注:两组X线进展差异采用Mann-Whitney U检验

并认为HB患者的出血严重程度可能比HA轻。2011年Nagel等^[7]报告了对68例HA患者和20例HB患者的随访研究结果,HA和HB患者的年均总出血次数分别为14.4次和8.63次。本组150例HA和61例HB患者中位年均总出血次数分别为20.5、13次,中位年均关节出血次数分别为13.5、8次,HB患者的关节出血次数显著少于HA患者。与Nagel等报道的出血频率相比,本组的出血频率较高,这与本组患者均为按需治疗有关。在2013年和2016年国外的两项研究中,接受按需治疗的重型HA和HB患者的年均总出血次数分别为27次和18次^[12-13],这与本组研究报告的出血频率相似。通过比较分析,我们发现HB和HA患者在中位年均总出血次数无明显差异,而在中位年均关节出血次数上差异明显,HB患者关节出血频率较HA低。进一步分析不同分型血友病中HA与HB的差异,我们发现中间型HA患者中位年均总出血次数和中位年均关节出血次数高于中间型HB患者[26(1~48)次对12(1~36)次, $P<0.001$;18(0~36)次对7.5(0~26)次, $P=0.001$],而重型HA和HB患者中位年均总出血次数和中位年均关节出血次数比较差异无统计学意义[33(1~41)次对26(1~40)次, $P=0.702$;22(0~36)次对18(0~33)次, $P=0.429$],提示中间型HB可能是导致两种血友病差异的主要异质性群体。同时轻型HB中位年均关节出血次数较HA少,而年均总出血次数差异无统计学意义,提示轻型HB患者可能关节出血较少但存在更多的软组织出血。

医学影像技术对于血友病关节病变的诊断、严重程度分级及治疗选择十分重要。磁共振成像(MRI)在国外越来越广泛地应用于血友病性关节病的早期诊断和评估。由于关节超声简便易行、价格便宜并且能够有效分辨滑膜病变和软骨损伤,国内也开展了关节超声检查用于评估血友病患者关节状态^[14]。普通X线检查由于操作简便、价格便宜以及评估方便使其在血友病性关节病的评估中仍不可替代^[15]。我们过去的研究显示血友病出血关节X线表现与血友病性关节病预后相关^[16]。2015年Goto等^[17]研究发现X线Arnold-Hilgartner分级与血友病患者关节病严重程度和功能相关。2016年来自中国台湾的一项回顾性研究发现,在未行预防治疗的患者中,年龄和血友病性关节病严重程度与普通X线Pettersson评分呈正相关^[18]。本组病例中,HA患者临床分型越重,出血关节X线分级也越高,但在HB患者中无此趋势。这提示轻、中间、重型

HB患者出血关节的病变严重程度差异较小。进一步随访发现HA和HB患者在5年后同一关节X线分级均有不同程度进展,在进展程度上两组差异无统计学意义,但中间型HB患者关节X线分级进展明显缓于中间型HA患者,而重型患者差异无统计学意义,提示HA和HB关节出血差异的表现主要体现在中间型患者。同时本组HA和HB患者出血关节Arnold-Hilgartner分级进展与年均关节出血次数呈正相关,提示预防关节出血可能延缓血友病性关节病的进展。

反复关节出血最终将导致血友病性关节病的发生。除了自发出血外,外伤是血友病患者关节出血的最大诱因^[19]。独特的关节囊内环境导致关节出血后不能在局部形成凝血因子激活的瀑布反应,同时血友病患者关节囊内尿激酶纤维溶酶原激活剂(u-PA)和纤溶酶表达较正常人高,从而加速局部凝血因子的消耗,导致局部出血不易控制,由此触发了关节滑膜的炎症和软骨破坏^[20-21]。2014年Askenberger等^[22]的研究结果显示,85%未成年人关节出血发生在12~14岁,这与参与体育活动的频率增加而导致的外伤有关。本研究显示HB患者外伤导致关节出血的比例高于HA患者,Logistic回归分析显示外伤是关节X线分级进展的独立危险因素,提示HB患者避免外伤可能显著降低血友病性关节病的发生。

目前认为基因缺陷差异是导致HA和HB临床表现差异的主要原因。80%的重型HA患者存在严重影响凝血因子合成的基因缺陷(内含子22倒位、内含子1倒位、基因缺失和无义突变),而HB患者基因缺陷主要为错义突变^[23-24],上述严重基因缺陷仅占3%,因此,部分HB患者仍能合成少量活性减低的FIX,自发出血倾向较轻^[25]。Melchiorre等^[26]研究发现HB患者血清骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)水平高于HA患者,同时HB患者滑膜组织OPG表达也高于HA患者,延缓或减轻了HB患者血友病性关节病的发生以及严重程度。

本研究结果显示,我国HB患者的出血频率低于HA患者,中间型HB患者血友病性关节病进展程度较中间型HA低,减少HB患者外伤的发生可能延缓血友病性关节病的发展。因此,两种血友病人群可能并不适合采用相同的凝血因子替代治疗方案。如何进一步在HB人群中区分出血倾向不同的

患者,进而给予不同的替代治疗方案有待进一步研究。

参考文献

- [1] Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9824):1447-1456. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2.
- [2] Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world [J]. *Haemophilia*, 2010, 16 (1):20-32. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.
- [3] Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40 (5):571-576. DOI: 10.1055/s-0034-1381232.
- [4] Schulman S, Eelde A, Holmström M, et al. Validation of a composite score for clinical severity of hemophilia [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6 (7):1113-1121. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03001.x.
- [5] Lowe GD, Ludlam CA. Less severe bleeding in hemophilia B than in hemophilia A [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(11):1982-1983. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03126.x.
- [6] Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders [J]. *Blood*, 2009, 114 (4):779-784. DOI: 10.1182/blood-2009-01-195313.
- [7] Nagel K, Walker I, Decker K, et al. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients [J]. *Haemophilia*, 2011, 17 (6):872-874. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02506.x.
- [8] 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.
- [9] Ng WH, Chu WC, Shing MK, et al. Role of imaging in management of hemophilic patients [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(5):1619-1623. DOI: 10.2214/ajr.184.5.01841619.
- [10] Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10040):187-197. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
- [11] Quick AJ, Hussey CV. Hemophilia B (PTC deficiency, or Christmas disease) [J]. *AMA Arch Intern Med*, 1959, 103 (5):762-775.
- [12] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2014, 123 (3):317-325. DOI: 10.1182/blood-2013-10-529974.
- [13] Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (24):2313-2323. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1305074.
- [14] 李军, 丁小玲, 吕冰梅, 等. 血友病性膝关节病的超声特征 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (5):434-437. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.012.
- [15] Takedani H, Fujii T, Kobayashi Y, et al. Inter-observer reliability of three different radiographic scores for adult haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2011, 17 (1):134-138. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02389.x.
- [16] 孙淑娟, 张磊, 杨仁池, 等. 血友病骨关节病101例X线表现及临床分析 [J]. *中国综合临床*, 2006, 22 (4):326-328. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2006.04.018.
- [17] Goto M, Takedani H, Nitta O, et al. Joint Function and Arthropathy Severity in Patients with Hemophilia [J]. *J Jpn Phys Ther Assoc*, 2015, 18(1):15-22. DOI: 10.1298/jjpta.18.15.
- [18] Chang CY, Li TY, Cheng SN, et al. Prevalence and severity by age and other clinical correlates of haemophilic arthropathy of the elbow, knee and ankle among Taiwanese patients with haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2017, 23 (2):284-291. DOI: 10.1111/hae.13117.
- [19] Shaerf D, Banerjee A. Assessment and management of posttraumatic haemarthrosis of the knee [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2008, 69 (8):459-460, 462-463. DOI: 10.12968/hmed.2008.69.8.30743.
- [20] Dargaud Y, Simpson H, Chevalier Y, et al. The potential role of synovial thrombomodulin in the pathophysiology of joint bleeds in haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2012, 18 (5):818-823. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02809.x.
- [21] Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Coeleveld K, et al. Haemarthrosis stimulates the synovial fibrinolytic system in haemophilic mice [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110 (1):173-183. DOI: 10.1160/TH13-01-0080.
- [22] Askenberger M, Ekström W, Finnbogason T, et al. Occult Intra-articular Knee Injuries in Children With Hemarthrosis [J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42 (7):1600-1606. DOI: 10.1177/0363546514529639.
- [23] Margaglione M, Castaman G, Morfini M, et al. The Italian AICE-Genetics hemophilia A database: results and correlation with clinical phenotype [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (5):722-728. DOI: 10.3324/haematol.12427.
- [24] Belvini D, Salviato R, Radossi P, et al. Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B [J]. *Haematologica*, 2005, 90(5):635-642.
- [25] Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(4):737-743. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03767.x.
- [26] Melchiorre D, Linari S, Manetti M, et al. Clinical, instrumental, serological and histological findings suggest that hemophilia B may be less severe than hemophilia A [J]. *Haematologica*, 2016, 101(2):219-225. DOI: 10.3324/haematol.2015.133462.

(收稿日期:2017-03-02)

(本文编辑:徐茂强)