

# 儿童血友病诊疗规范

(2019 年版)

## 一、概述

血友病 (Hemophilia) 是一组遗传性出血性疾病, 呈 X 染色体连锁隐性遗传。临床上主要分为血友病 A (凝血因子 VIII 缺乏症) 和血友病 B (凝血因子 IX 缺乏症) 两型。临床表现以关节、肌肉、内脏和深部组织自发性或轻微外伤后出血难止, 常在儿童期起病, 反复关节出血导致患儿逐渐出现关节活动障碍而残疾。男性人群中, 血友病 A 的发病率约为 1/5 000, 血友病 B 的发病率约为 1/25 000。所有血友病患者中, 血友病 A 占 80%~85%, 血友病 B 占 15%~20%。女性血友病患者极其罕见。由于经济等各方面原因, 血友病的患病率在不同国家甚至同一国家的不同时期都存在很大的差异。我国 1986~1989 年期间在全国 24 个省的 37 个地区进行的调查结果显示, 我国血友病的患病率为 2.73/10 万人口。

因此, 对血友病的早期识别和诊断, 以及积极、合理的治疗十分重要。确诊血友病的患儿, 通过合理的、正确的预防治疗, 可以避免出血以及出血造成的骨关节病及残疾等并发症, 能够保护儿童身心的健康成长。

## 二、适用范围

经临床症状、家族遗传病史、实验室检测等检查确诊的儿童血友病。不包括获得性血友病。

### 三、诊断

#### （一）临床表现

血友病患者可以发生任何部位的出血，但多数出血集中在关节、肌肉；其他部位也可有皮肤、黏膜出血，如瘀斑、鼻衄、口腔出血、消化道出血、泌尿道出血等；严重危及生命的出血，如内脏出血、颅内出血等。重型患儿出血表现明显，且常在无明显外伤诱因时自发性出血、而轻型患儿仅表现为外伤或手术后的出血倾向。

由于凝血因子VIII和IX在内源性凝血途径中具有重要的作用，血友病患者的出血常呈现血液缓慢渗出表现，其出血损伤程度与出血量相关，而出血量又与出血持续时间相关，因此，早期判断和及时止血处理非常重要。

如发现患儿有异常的瘀斑增多、粘膜出血、手术或外伤后的过度出血、延迟出血、不寻常的血肿、无确定病因的关节肿痛等，即要考虑出血性疾病的可能，尤其是血友病。可疑患者需追问家族史，进行有关实验室检查予以确诊。

#### （二）实验室检查

1. 筛选试验：疑为出血性疾病的患儿需做以下筛选试验。包括：血常规和血涂片（血小板计数和形态），首先排除血小板异常导致的出血；凝血谱[凝血酶原时间（PT）、活化的部分凝血活酶时间（APPT）、凝血酶时间（TT）和/或纤

维蛋白原检测]。单纯 APTT 延长的患儿需进一步检测凝血因子 FVIII、FIX、FXI、FXII 活性和 vWF: Ag 及狼疮抗凝物。

血友病患儿仅有 APPT 延长,但部分轻型血友病患儿 APTT 可在正常范围,如若高度怀疑为血友病,也需进行确诊试验。

## 2. 确诊试验

(1) 血友病确诊需进一步检测 FVIII、FIX 活性及 vWF: Ag 抗原,需排除血管性血友病(vWD)和获得性血友病。

### (2) 分类与分型

分类: 凝血因子 FVIII 缺乏为血友病 A; 凝血因子 FIX 缺乏为血友病 B。

分型: 根据 FVIII 或 FIX 的活性水平,可将血友病 A 和血友病 B 分为轻型、中型、重型三型(见附表 1)。因子活性 < 1% 为重型; 活性 1% ~ 5% 为中型; 活性 > 5% ~ 40% 为轻型。理论上,轻、中、重型血友病患者分布大致各占 1/3,而我国统计中以重型患儿居多,考虑其原因与部分轻型患儿未得到诊断有关。

3. 基因诊断: 基因诊断检测到相应 FVIII 基因(血友病 A)或 FIX 基因(血友病 B)突变有助于确诊血友病,同时也有助于进行致病基因携带者的诊断。

### (三) 鉴别诊断

1. 获得性血友病: 非血友病患儿因为产生抗 FVIII 或 FIX 自身特异性抗体,中和了相应凝血因子的活性导致凝血功能障碍,临床表现类似血友病,但极少有关节出血表现。此类

患儿往往为年长儿，男女均可发病，既往没有出血病史及家族史，常存在某些诱发因素如恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染、大手术等，导致免疫功能紊乱。实验室检查凝血结果与血友病相似：APTT 延长、FVIII: C 或 FIX: C 减低，但其延长的 APTT 不能被 1:1 正常血浆所纠正，通过凝血因子抑制物定量方法可以检测抑制物滴度。

2. 血管性血友病 (von Willebrand disease, vWD): vWD 是发病率最高的遗传性出血性疾病 (发病率 0.5% ~ 1.5%)，但有出血表现者仅占 1%。遗传模式是常染色体显性或隐性遗传；出血模式与血友病不同，以皮肤黏膜出血为主。确诊及分型需检测 von Willebrand 因子 (vWF) 抗原及活性 (瑞斯托霉素辅因子活性, vWF R: Co)、胶原结合实验、FVIII 结合实验、血小板黏附和聚集试验、vWF 蛋白电泳等。基因诊断也是诊断手段之一。

3. 生理性凝血因子缺乏: 生后 0~6 月龄的新生儿和婴幼儿，尤其是早产儿，FIX 会有一定程度减低，一般为正常水平的 20%~30%，但随月龄在 6 月龄后逐渐升至正常，需注意鉴别。

4. 继发性凝血因子缺乏: 常见的导致凝血因子水平下降原因为肝功能异常、维生素 K 缺乏和弥散性血管内凝血(DIC) 等，但发生如上情况时会发生多种凝血因子缺乏，需鉴别。

#### (四) 凝血因子抑制物的检测

血友病患儿由于在控制和预防出血时会使用到凝血因

子，无论预防还是按需治疗，只要应用凝血因子替代治疗都有产生凝血因子相关抑制物的可能性，重型血友病A将有25~30%出现，出现时间往往是应用凝血因子的前20~50个暴露日（Exposure day, ED），因此儿童血友病也是发生抑制物的最常见人群。抑制物的出现导致凝血因子治疗失效，因此需要及时准确诊断，并采用相应的治疗。

1. 检测时机：血友病患儿应该在开始接受凝血因子治疗后1~20ED，每5ED检测1次；21~50ED，每10ED检测1次；此后每年至少检测2次，直至150ED。若出现治疗效果不如既往，首先应该考虑患者产生抑制物的可能，应进行凝血因子抑制物测定。此外，患儿接受手术前必须检测抑制物或进行APTT纠正试验。

2. 抑制物筛查实验：采用APTT纠正试验，即正常血浆和患者血浆按1:1混合，即刻及37℃孵育2 h后分别测定APTT值，并与正常人和患者本身的APTT进行比较，若不能纠正应考虑可能存在抑制物。

3. 抑制物的滴度（以FVIII为例）：确诊抑制物必须测定抑制物滴度。将病人血浆56℃孵育30分钟，离心取上清，不同稀释度的患者血浆与正常血浆等量混合，37℃孵育2h，测定残余FVIII活性。能使正常血浆FVIII:C减少50%时，则定义为FVIII抑制物的含量为1个Bethesda单位（BU），此时患者血浆稀释度的倒数即为抑制物滴度，以“BU/ml血浆”表示。滴度 $\geq 0.6$  BU/ml为抑制物阳性。抑制物滴度 $> 5$  BU/ml为高滴度

抑制物；抑制物滴度  $\leq 5$  BU/ml 为低滴度抑制物。

#### 四、治疗

##### (一) 急性出血时的治疗 (按需治疗)

凝血因子替代治疗仍然是目前血友病最有效的急性出血的止血措施。原则是早期、足量、足疗程。替代治疗剂量和疗程应考虑出血部位和出血严重程度。

1. 血友病 A 的替代治疗：首选基因重组 FVIII 制剂或者病毒灭活的血源性 FVIII 制剂，无条件者可选用冷沉淀或新鲜冰冻血浆，但有输血传播病毒感染风险，儿童血友病应尽量避免使用。输注 1 IU/kg 体重的 FVIII 制剂，可使体内 FVIII:C 提高 2%，FVIII 在体内的半衰期为 8~12 h，因此，要使体内 FVIII 保持在一定水平，需每 8~12 h 输注 1 次。

2. 血友病 B 的替代治疗：首选基因重组 FIX 制剂或者病毒灭活的血源性凝血酶原复合物 (PCC)，无条件者可选用新鲜冰冻血浆等。输注 1 IU/kg 体重的 FIX 制剂，可使体内 FIX:C 提高 1%，FIX 在体内的半衰期为 18~24 h，因此，要使体内 FIX 保持在一定水平，需每 24 h 输注 1 次。严重出血或手术时，可每 12 h 输注 1 次。欲达到因子水平和疗程，国内多使用下列治疗水平 (见附表 2)。

注：凝血因子计算方法：

(1) FVIII 首次需要量 = (需要达到的 FVIII 浓度 - 病人基础 FVIII 浓度)  $\times$  体重 (kg)  $\times$  0.5；首剂用药后，依情可每 8~12 小时输注首剂的一半剂量至完全止血。

(2) FIX首次需要量 = (需要达到的FIX浓度 - 病人基础FIX浓度) × 体重(kg); 首剂用药后, 依情可每12~24小时输注首剂的一半剂量至完全止血。

(3) 个体的回收率和半衰期差异较大, 有条件的单位, 建议检测患者的相应回收率和半衰期, 并指导治疗。

## (二) 辅助治疗

1. PRICE原则: 制动(Prohibition)、休息(Rest)、冷敷(Ice)、压迫(Compression)、抬高(Elevation)。PRICE原则是肌肉和关节出血时在输注凝血因子以提高因子水平基础上的很重要处理措施。及时使用夹板、模具、拐杖或轮椅制动可使出血的肌肉和关节处于休息体位, 使用冰块或冷物湿敷可有效减轻炎性反应。建议冰敷每4~6h使用1次, 每次5~10min左右(每次不超过5~10min, 见WFH有关资料), 直至肿胀和疼痛减轻。

2. 去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP): 轻型血友病A患者出血时可选DDAVP, 重型患儿无效。适用于>2岁的患儿, 应用时需要限水, 并提前进行预试验。推荐的剂量为0.3~0.4μg/kg, 50ml生理盐水稀释后缓慢静脉滴注(至少30min), 每12h1次, 可用1~3d。使用后凝血因子浓度升高>30%或较前上升>3倍为有效。预试验有效患儿也可使用专供血友病患者使用的DDAVP鼻喷剂来控制轻微出血。

3. 抗纤维蛋白溶解药物。临床上常用的抗纤溶药物有氨

甲环酸、6-氨基己酸、止血芳酸等。此类药物对口腔、舌、扁桃体、咽喉部出血及拔牙引起的出血有效，但对关节腔、深部肌肉和内脏出血疗效较差，泌尿系统出血时严禁使用。避免与凝血酶原复合物合用。使用剂量：6-氨基己酸 50~100 mg/(kg·次)，每 8~12 h 1 次；氨甲环酸 10mg/(kg·次)，静脉注射或 25 mg/(kg·次)，口服；氨甲苯酸 2~6 mg/kg，每 8 h 1 次。也可漱口使用，尤其在拔牙和口腔出血时，5% 的氨甲环酸溶液 10 ml 含漱 2 min，每日 4 次，连用 7 d。

4. 止痛药：根据病情，选用对乙酰氨基酚和弱或强阿片类药物，或应用 COX-2 类解热镇痛药。禁用阿司匹林和其他非甾体类抗炎药。

### （三）预防治疗。

预防治疗是指在血友病患者出血发生前有规律地替代治疗，保证血浆中凝血因子长期维持在一定水平，从而减少出血、降低致残率、改善患儿的生活质量。对儿童患者应设定年关节出血次数（Annual Joint Bleeding Rate, AJBR）小于 3 次的目标，以尽量避免关节损伤的发生以及由于关节出血造成不可逆性关节残疾，所以预防治疗是儿童血友病治疗的首选治疗方法。世界血友病联盟和世界卫生组织已将预防治疗确定为重型血友病患儿预防出血和关节损伤、从而达到保留正常肌肉骨骼功能之最终治疗目标的标准治疗方法。

#### 1. 分级

根据预防治疗开始的时机分为初级、次级和三级预防治



疗。

(1) 初级预防：婴幼儿在确诊后、第 2 次关节出血前，且患儿年龄 < 3 岁，无明确证据 [查体和 (或) 影像学检查] 证实存在关节病变的情况下，即应开始实施预防治疗。

(2) 次级预防：在两次或两次以上关节出血后，体格检查和影像学检查尚未发现关节病变之前，即开始预防治疗。

(3) 三级预防：体格检查和影像学检查证实已有关节病变，开始预防治疗。

注：重型患儿、有过关节出血和关节病变的患儿应该根据病情及早开始预防治疗，已尽可能达到年关节出血次数 (AJBR) 或年出血次数 (ABR) 小于 3 次的目标。

## 2. 预防治疗的方式

(1) 临时预防 (单剂预防) 法：在预计可能诱发出血事件前，单一剂量保护性注射凝血因子制品。临时预防治疗的目的是应对血友病患儿活动增加或暂时出血风险，如体育课、外出旅行、参加夏令营等。

(2) 短期预防法：在一段时期内 (1~3 个月)，定期注射凝血因子，以阻止“靶关节”反复出血的恶性循环或严重出血事件，防止损伤加重或延缓并发症的发生。短期预防治疗的目的是为了使较严重的病变组织得到恢复，如较严重的关节、肌肉出血、颅内出血、消化道出血后进行为期 3~6 个月的预防治疗。

(3) 长期预防(持续预防)法: 长期定期使用凝血因子制品, 尽可能减少出血, 以保证患儿维持接近正常年龄儿童的健康生活和成长。每年使用凝血因子的时间需要大于 45 周。

### 3. 预防治疗方案

(1) 标准剂量方案: 每次凝血因子制品 25 ~ 40 IU/kg, 血友病 A 患儿每周给药 3 次或隔日 1 次, 血友病 B 患者每周 2 次, 理论上保持凝血因子谷浓度在 > 1% 水平。

(2) 中剂量方案: 每次 15 ~ 30 IU/kg, 血友病 A 患者每周 3 次, 血友病 B 患者每周 2 次。

(3) 小剂量方案: 血友病 A 患者每次 10 IU/kg, 每周给药 2 次或每 3 天 1 次, 血友病 B 患者每次 20 IU/kg, 每周 1 次。

(4) 其他方案尚有剂量递增方案和应用药物代谢动力学治疗调整的预防治疗方案。其目的都是根据患儿的自身情况开展个体化预防治疗, 以获得最优成本效益。

注: 综合大量临床文献, 对重型血友病 A 患儿而言, 20 IU/kg, 每周给药 2 ~ 3 次可能是达到年关节出血率小于 3 这一目标的较适当的剂量治疗方案。最佳预防治疗方案还有待确定, 我们应根据年龄、静脉通路、出血表型、药代动力学特点以及凝血因子制剂的供应情况来尽可能制定个体化方案。针对较年幼儿童的一种策略是先开始进行每周 1 次的预防治疗, 再根据出血和静脉通路情况逐步增加频次和(或)

剂量。

#### 4. 在开展预防治疗时需要考虑的因素

(1) 根据药物代谢动力学 (Pharmacokinetic, PK) 指导预防治疗: 即使同种类的凝血因子产品在不同个体、不同年龄的血友病患者体内代谢过程不同, 造成了其药物代谢动力学参数, 如半衰期、药物峰浓度、回收率的不同。通过药代动力学分析, 可以获得定量的半衰期、体内回收率, 峰谷值用以制定个人的预防治疗剂量、给药间隔从而最大程度降低出血和相应的关节损伤。

(2) 部分患儿的出血与关节损伤并非成正比, 因此在临床制定预防治疗方案时还需要定期进行关节结构和功能的评估, 以便尽早发现微小的关节病变, 及时调整预防治疗方案。

(3) 其他因素: 患儿的静脉通路、关节对出血后的炎症反应程度、已经存在的关节病变个数/程度、患儿的日常生活活动喜好和情况、接受治疗的便利性, 甚至家长对治疗的期望和诉求都是影响预防治疗开展的因素。

#### (四) 血友病抑制物治疗

血友病抑制物是血友病患者体内产生的同种中和抗体, 重型血友病 A 和 B 抑制物发生率分别为 20%~30%和 1%~5%, 而且 5%~10%的中型或轻型血友病 A 患者也会产生抑制物。某些基因突变类型 (大片段缺失、无义突变或内含子 1, 22 倒位)、抑制物阳性家族史、手术及严重出血时的大剂量因

子输注、颅内出血等是抑制物产生的高危因素。合并持续性抑制物则是血友病的严重并发症，将导致血友病患者出血症状更难控制、致命性出血风险增高，进一步降低生活质量。

### 1. 并发抑制物时的治疗

急性出血时的治疗：应尽快进行止血治疗（ $< 2\text{ h}$ ）。低滴度抑制物的出血患者，可以大剂量 FVIII/FIX，按照  $1\text{ BU/ml}$  可以中和  $20\text{ U/kg}$  外源性 FVIII 计算中和体内抗体所需的 FVIII 剂量并额外增加一定剂量的 FVIII 以达到止血效果。根据止血效果，增加给药剂量或缩短给药间期，或更换为旁路治疗。对于低滴度高反应性抑制物患者，考虑到在用药  $5\sim 7\text{ d}$  后可能出现免疫记忆应答，可能需要换用旁路因子。对于高滴度抑制物患者，需直接选用旁路途径制剂：凝血酶原复合物（PCC）或 rFVIIa。PCC 推荐剂量： $50\sim 100\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，间隔  $8\sim 12\text{ h}$ ，每天剂量不超过  $200\text{ U/kg}$ 。rFVIIa 的推荐剂量： $90\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，静脉推注，间隔  $2\sim 3\text{ h}$ ，给药  $1\sim 3$  次；或  $270\text{ }\mu\text{g/kg}$ ，静脉推注 1 次。轻型血友病 A 患者，可给予 DDAVP 止血治疗。并发高滴度抑制物或对 FIX 产生过敏反应的血友病 B 患者，给予旁路因子 rFVIIa 止血治疗。

对并发颅内出血等危及生命出血的抑制物患者，一旦急性出血稳定，需要至少 6 个月的预防治疗，可使用凝血酶原复合物（PCC）或 rFVIIa。氨甲环酸对于累及口腔及鼻腔的黏膜出血具有良好效果，可与 DDAVP 或 rFVIIa 联合应用，但不与 PCC 联合使用，以避免增加栓塞风险。特殊情况下（大手

术前或旁路因子无法充分控制严重出血时)可应用血浆置换术快速降低抑制物滴度。

## 2. 抑制物的清除治疗

免疫耐受诱导治疗 (ITI) 是目前公认的唯一清除抑制物的方法。针对血友病 A 抑制物的 ITI 治疗的成功率为 57%~91%，但血友病 B 抑制物的 ITI 成功率仅为 25%，且有过敏反应及不可逆性肾损伤风险，因此血友病 B 抑制物的 ITI 治疗应慎重。以下部分重点描述血友病 A 的 ITI 治疗。

(1) 影响 ITI 疗效的良性因素包括：抑制物既往峰值及治疗期间峰值 < 200 BU/ml；ITI 前的抑制物滴度 < 10 BU/ml；年龄 < 8 岁；诊断抑制物至开始 ITI 的间隔 < 5 年和 ITI 治疗期间中断不超过 2 周等。

(2) ITI 适应证：既往抑制物峰值 < 200 BU/ml，具有其他良性因素的重型血友病 A 合并抑制物持续 > 5 BU/ml (至少重复 1 次验证) 者。既往抑制物峰值 > 200 BU/ml，具有其他不良因素的重型血友病 A 并发抑制物持续 > 5 BU/ml (至少重复 1 次验证) 者，可考虑应用高剂量、含 vW 因子成分的因子制剂进行 ITI 治疗。抑制物持续 > 5 BU/ml (至少重复 1 次验证)，若频繁出血或对旁路因子治疗反应不佳的重型血友病 A 患儿。

(3) 开始 ITI 的时机：应尽早开始 ITI 治疗；尤其是有过严重或危及生命的出血需要考虑应用旁路因子预防治疗时，尽早 ITI 治疗将有利于降低严重出血风险。

(4) 凝血因子制剂的选择：尚无充分证据证明某种因子制剂优于其他因子制剂；当使用重组因子进行 ITI 治疗不成功时，可考虑改用富含 vW 因子的血源性 FVIII 浓缩制剂；是否联合使用免疫抑制剂尚无定论。

(5) ITI 剂量选择：作为一种经验性治疗，目前国际上有以下治疗剂量：①高剂量：200 IU/(kg·d)；②中剂量：100 IU/(kg·d)；③低剂量：25~50 IU/kg，隔日 1 次或每周 3 次。高剂量组较低剂量组快速达到免疫耐受且治疗期间出血症状明显减少，但高剂量组与低剂量组的诱导耐受成功率差异无统计学意义。

(6) ITI 治疗结果评估：①完全耐受：抑制物持续阴性 ( $< 0.6$  BU/mL)，且 FVIII 回收率  $> 66\%$ ，FVIII 半衰期  $> 6$  h。②部分耐受：ITI 治疗 33 个月，抑制物检测阴性，但因子回收率持续低于 66% 或半衰期持续低于 6 h，患者对因子替代产生临床治疗反应，抑制物滴度不再升高。

(7) 终止 ITI 的时机：达到完全耐受者，转入预防治疗；达到部分耐受者，若能应用 FVIII 充分治疗及阻止出血症状，可考虑停止 ITI 治疗；ITI 治疗开始后的 3 个月若未能将抑制物滴度降低 20% 以上，或 ITI 治疗 33 个月仍未能达到完全耐受或部分耐受者。ITI 期间并发出血的治疗见“急性出血时治疗”。

(五) 长效凝血因子、非凝血因子类制剂和基因治疗  
血友病患者接受凝血因子按需和预防治疗虽然可以有

效控制出血，但是仍然面临反复静脉穿刺不便利和抑制物产生的风险。随着医疗技术和药物研发的进步，新技术和新的治疗手段不断涌现。目前国际上已经有数种应用聚乙二醇结合、人免疫球蛋白 Fc 片段结合的长效凝血因子VIII和凝血因子IX，这些半衰期明显延长和免疫原性明显降低的长效凝血因子将成为未来应用的主要产品。

艾美赛珠单抗 (Emicizumab, ACE910) 是一种人源化的双特异性单克隆抗体，能够桥接 FIXa 和 FX (模拟 FVIIIa 的辅因子功能)，并把两者结合在合适的空间位置和角度，使 FIXa 激活 FX，重新恢复内源性凝血通路。由于其与 FVIII无结构同源性，不会产生 FVIII抗体，其作用也不受抑制物表达的影响，可用于有/无抑制物的血友病 A 患儿的预防治疗，同时皮下注射、半衰期长，解决了儿童血友病接受预防治疗时需要频繁静脉穿刺的不便利性。具体应用方法为：负荷剂量给药期：第 1 到第 4 周每周 3 mg/kg 体重皮下注射，每周 1 次；维持剂量给药期：第 5 周开始，每周 1.5 mg/kg 体重，每周 1 次，目前在国外也批准 3 mg/kg 体重，每 2 周 1 次以及 6 mg/kg 体重，每 4 周 1 次维持给药方案。需要注意在应用该药期间如发生突破性出血，非伴有抑制物的血友病 A 患儿可以应用浓缩 FVIII制剂治疗，而伴有抑制物的血友病 A 患儿仅可以使用 rFVIIa 止血治疗。

另外两种尚处于 III 期临床试验阶段的皮下注射非凝血因子类产品：一种是通过破坏 mRNA 模板阻止其编码蛋白质

的合成的 RNA 干扰技术的 Fitusiran，它通过每月 1 次皮下注射给药，以降低抗凝血酶水平，从而增加凝血酶产生，重新达到出凝血平衡而起到对血友病 A/B 伴或不伴有抑制物的预防治疗；另外一种产品则是组织因子途径抑制物抗体（anti-TFPI），其通过降低 TFPI 活性，起到增加凝血酶生成的作用，同样可用于伴或不伴有抑制物血友病 A/B 患儿的预防治疗。

而带来疾病治愈希望的基因治疗主要集中在两种技术的探索：基因添加技术，即引入功能性正常的基因拷贝，以补偿或补充突变基因，常见的转运载体包括腺相关病毒和慢病毒；基因编辑技术，即对缺陷基因本身直接进行原位校正，常见的技术有锌指核酸酶和 CRISPR/CAS9。

上述这些新药、新技术值得期待，但也需要根据儿童血友病的个体情况谨慎选择。

#### （六）血友病关节病变

血友病关节病变是血友病患儿常见和严重的并发症，关节受损和残疾发生时间取决于关节出血的严重程度和治疗方式。为保护关节和避免致残，需要立即开始有效的三级预防治疗和多学科治疗。患儿应当在保证一定凝血因子谷浓度的前提下，进行正规的物理治疗和康复训练，治疗的同时需定期进行评估，如关节结构评估（MRI 或 X 线，每 3 个月至半年随访 1 次超声检查）和功能评估。还需要根据病情开展滑膜切除、骨关节矫形治疗；为减轻疼痛，可适当地应用镇



痛剂。

### （七）血液传播性感染

虽然通过严格的献血者筛查、血制品制造过程中的病毒灭活手段，以及重组凝血因子的广泛使用，使血友病患者病毒感染率明显下降，但新的挑战仍不断出现，如一些新型的感染，可能无法用现有的病毒灭活方式清除等。使用不含任何血液成分的基因重组因子能杜绝已知和未知病原体的感染风险。

目前常见的输血相关的感染为人类免疫缺陷病毒，丙型肝炎病毒，乙型肝炎病毒。这些病毒感染后，除了可能导致免疫缺陷病和肝硬化外，还可导致肿瘤的发生率增加。应定期对使用血源性因子预防治疗的血友病患者进行病毒检测；对乙肝表面抗体阴性者进行乙肝疫苗注射，注射前、中、后应做好出血防护。

### （八）综合评价体系

儿童期也是一个动态变化的特殊时期。世界卫生组织认为儿童健康包括三方面：躯体、心理、社会适应。血友病儿童综合评估也应从这三方面出发，包括关节结构及功能评估（见前所述）、活动参与及生活质量评估。活动的参与可以反映机体作为一个整体的功能状况，推荐以血友病患者功能独立性评分（FISH、E-FISH）或血友病活动列表（HAL、Ped-HAL）等工具进行评估。血友病患者疾病特异的生活质量评估工具有欧洲的 Haemo-QoL 和加拿大血友病儿童预后和

生活质量评估工具 (The Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool, CHO-KLAT)。

### (九) 综合关怀团队和家庭治疗

血友病的治疗较为复杂，需要多学科多专业医生的共同参与。血友病综合关怀是由一组多专业医护人员对血友病患者及家庭进行全面的治疗、护理及生活指导，其内容不仅是专业治疗的协调，还包括家庭治疗、患者与家庭的知识教育、心理咨询、社会扶助及长期的追踪管理等。综合关怀团队核心成员包括血液病专家、血友病专业护士、物理治疗师及实验室技师，相关专业医生：儿科、耳鼻喉科、创伤骨科、整形外科、口腔科、传染科、心理科、影像诊断医生，以及病人组织、志愿者、政府及社会等各方面人员。血友病专业护士在多学科团队中担当主要角色，负责协调和实施血友病患者及家庭的诊断、治疗、宣教、临床研究等综合服务。

家庭治疗是指血友病患者在发生出血后自行或由家属输注凝血因子以及在家庭完成血友病护理和康复的总称。在适当和可能的情况下，血友病患者应进行家庭治疗。家庭治疗可让患儿立即获得凝血因子，得到最便捷最及时的治疗。但家庭治疗只有在患儿及其家长得到充分的教育和培训后才可进行，而且必须要在血友病治疗中心综合关怀团队严密的监控和指导下施行。

## 五、转诊条件

### (一) 从上级医院转诊到下级或基层医院

1. 出凝血状态稳定，临床没有危及生命或无法控制的活动性出血表现；
2. 诊断及疾病状态明确；暂不需要进一步进行特殊检查；
3. 预防治疗方案确定且后续治疗可以在当地医院或者家庭完成。

## （二）从基层医院转诊到上级医院

1. 基层医院无法处理的严重出血状态或者出现当地医疗条件无法解决的并发症问题；
2. 需要进一步进行某些特殊检查；
3. 当前的治疗和随诊无法在基层医院完成。

附：表 1. 血友病 A/B 临床分型

表 2. 血友病凝血因子制品治疗时欲达到的因子水平和疗程

3. 儿童血友病诊疗规范（2019 年版）编写审定专家组

附表 1

血友病 A/B 临床分型

因子活性水平	临床分型	出血症状
> 5% ~ 40%	轻型	大的手术或外伤可致严重出血
1% ~ 5%	中型	小手术/外伤后可有严重出血，偶有自发出血
< 1%	重型	肌肉或关节自发性出血

附表 2

血友病凝血因子制品治疗时欲达到的因子水平和疗程

出血类型	预期水平 ( IU/dl )	疗程 ( d )
关节	40 ~ 60	1 ~ 2 ( 若反应不充分可以 延长 )
表层肌/无神经血管损害 ( 髂腰肌除外 )	40 ~ 60	2 ~ 3 ( 若反应不充分可以 延长 )
髂腰肌和深层肌, 有神经 血管损伤或大量失血		
起始	80 ~ 100	1 ~ 2
维持	30 ~ 60	3 ~ 5 ( 作为物理治疗期间的 预防, 可以延长 )
中枢神经系统/头部		
起始	80 ~ 100	1 ~ 7
维持	50	8 ~ 21
咽喉和颈部		
起始	80 ~ 100	1 ~ 7
维持	50	8 ~ 14
胃肠		
起始	80 ~ 100	7 ~ 14
维持	50	
肾脏	50	3 ~ 5

---

深部裂伤

50

5 ~ 7

---

附 3

## 儿童血友病诊疗规范（2019 年版）

### 编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：王天有

成员：马洁、王天有、方拥军、刘玉峰、孙立荣、吴润晖、  
竺晓凡、金润铭、周敏、郝国平、徐卫群