

· 国内外学术动态 ·

世界血友病同盟《全球血友病年度报告2022》解读

朱礼君, 郑昌成

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液科,安徽 合肥 230001]

[摘要] 世界血友病同盟(World Federation of Hemophilia, WFH)于2022年10月发布了新的年度血友病全球报告(Annual Global Survey, AGS)(以下简称AGS 2022),提出了新的工作目标。在2025年前,提高识别并诊断遗传性出血性疾病能力,包括:在原有基础性上,提高25%的血友病确诊率和14%的血管性血友病(von Willebrand disease, vWD)患者确诊率;提供合适的护理和治疗,特别是要提高25%的18岁以下重型血友病患者预防治疗率,继续每年至少为20 000例患者提供WFH人道主义援助。AGS 2022预估了全球的血友病年平均患病率:血友病A(hemophilia A, HA)为17.1/10万(男性),其中重型HA为6.0/10万(男性);血友病B(hemophilia B, HB)为3.8/10万(男性),其中重型HB为1.1/10万男性。根据世界人口(79亿,40亿男性),预计全球血友病患病率在10.6/10万左右,预计全球有血友病患者830 895例,其中约282 266例为重型患者。我国的血友病患病率在(2.73~3.09)/10万,低于全球水平。同时,AGS 2022提示,全球女性血友病患者有11 700例,女性血友病占血友病患者总人数的5%;女性vWD患者有54 066例,占vWD总人数的56%,女性其他出血性疾病有34 370例,提示vWD是女性最常见的出血性疾病。我国的HA患者共27 689例,其中0~4岁占4%,5~13岁占21%,14~18岁占12%,19~44岁占43%,45岁以上占16%,年龄不确定者占4%。相对于中低收入国家,高收入国家对于轻型血友病的确诊率高(男性40%比12%;女性86%比23%),不确定性患者比例少,而低收入国家的血友病患者早逝风险很大。经济发达地区的艾美赛珠单抗预防治疗使用显著高于我国。我国相较于欧美国家在血友病及其他出血性疾病患者的诊断及治疗方面还有较大差距,临床医务工作者需提高对血友病及其他出血性疾病的认识并不断提高诊断和治疗能力。

关键词:世界血友病同盟; 出血性疾病; 血友病A; 血友病B

中图分类号:R554*.1;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1671-2870(2024)01-0040-06

DOI:10.16150/j.1671-2870.2024.01.006

Interpretation of the "2022 World Hemophilia Annual Report" by the World Federation of Hemophilia

ZHU Lijun, ZHENG Changcheng

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of USTC Anhui Provincial Hospital, Anhui Hefei 230001, China

[Abstract] The World Federation of Hemophilia (WFH) released its new Annual Global Survey (AGS) in October 2022. The report sets goals for diagnosis and treatment of hereditary bleeding disorders, including a 25% increase in the diagnosis rate of hemophilia and a 14% increase in the diagnosis rate of von Willebrand disease (vWD) patient by 2025. It also aims to provide appropriate care and treatment particularly by increasing the rate of prophylactic treatment for severe hemophilia patients under the age of 18 by 25%, and continuing to provide humanitarian aid to at least 20 000 patients annually through the WFH. The AGS 2022 estimates the annual average prevalence of hemophilia worldwide, with hemophilia A (HA) at 17.1 per 100 000 males, including severe HA at 6.0 per 100 000 males; and hemophilia B (HB) at 3.8 per 100 000 males, including severe HB at 1.1 per 100 000 males. Based on the world population (7.9 billion, with 4 billion males), it is estimated that the global prevalence of hemophilia is around 10.6 per 100 000, with a total of 830 895 individuals with hemophilia worldwide, of which approximately 282 266 are severe cases. The prevalence rate of hemophilia in China is between 2.73 and 3.09 per 100 000, which is lower than that of the global average. It is indicated in the report that there are 11 700 female hemophilia patients, accounting for 5% of the total number of hemophilia patients; and there are 54 066 female vWD patients, accounting for 56% of the total vWD population, and 34 370 cases of other bleeding disorders in females, highlighting that vWD is the most common bleeding disorder among women. In China, there are a total of 27 689 patients with HA, with the age distribution as follows: 4% aged 0-4 years, 21% aged 5-13 years, 12% aged 14-18 years, 43% aged 19-44 years, 16% aged 45 and above, and 4% with an uncertain age. Compared with low-income countries, high-income countries have a higher diagnosis rate for mild hemophilia and fewer patients with uncertain diagnosis. Patients with

通信作者:郑昌成 E-mail: zhengch1123@ustc.edu.cn

hemophilia in low-income countries are at a significant risk of early death. The use of emicizumab for prophylactic treatment in economically developed regions is significantly higher than that in China. There is still a considerable gap between China and European and American countries in the diagnosis and treatment of hemophilia and other bleeding disorders. It is necessary for clinical professionals in China to enhance their understanding of hemophilia and other bleeding disorders and to continuously improve diagnosis and treatment capabilities.

Key words: World Federation of Hemophilia; Annual Global Survey 2022; Bleeding disease; Hemophilia A; Hemophilia B

血友病是一种罕见的 X 染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病, FⅧ基因突变导致血友病 A (hemophilia A, HA), FⅨ基因突变将导致血友病 B (hemophilia B, HB)。血友病患者临床表现为关节反复出血、关节残疾等, 严重时可致命。血友病及其他遗传性出血性疾病严重危害人类健康, 是全球关注的公共卫生和社会问题。世界血友病同盟 (World Federation of Hemophilia, WFH) 是致力于提高和维持全球遗传性出血性疾病患者照护的非营利性组织。自 1999 年, WFH 开始发布年度全球 (横断面) 调查报告 (Annual Global Survey, AGS)^[1], 该报告提供了一个全面的、崭新的涵盖血友病、血管性血友病 (von Willebrand disease, vWD)、罕见因子缺乏症和遗传性血小板疾病等在内的遗传性出血性疾病患者的流行状况评估, 以及全球应对血友病及其他出血性疾病治疗的全面报告和战略目标。2022 年 10 月, WFH 发布了 2022 年版的 AGS (以下简称 AGS 2022)^[2], 全球 125 个国家的成员组织为该报告做出了贡献。回顾血友病及其他出血性疾病诊断和治疗取得的相关进展, 笔者对 AGS 2022 进行解读。

1 WFH 2021~2025 的工作目标

WFH 组织的愿景是“treatment for all”, 即无论患者的性别、出血疾病类型或居住地在哪里, 所有遗传性出血疾病的患者都应该得到全面的照护^[3]。WFH 组织的 2021 年至 2025 的 5 年计划包括以下 4 个方面。①识别并诊断遗传性出血性疾病, 包括在原有基础, 将血友病确诊率提高 25% 和将 VWD 确诊率提高 14%; ②提供合适的护理和治疗, 特别是 18 岁以下重型血友病患者预防治疗率提高 25%, 继续每年至少为 20 000 例患者提供 WFH 人道主义援助项目; ③收集、解释并传播数据, 包括新增 20 个国家成员组织 (national member organizations, NMO) 完整报告数据和新增 40 个血友病治

疗中心参与全球出血性疾病登记; ④提倡安全和可持续的治疗和护理, 包括至少 30 个国家在政府支持方面有增加, 至少 20 个国家根据 WFH 指南制定或更新不同国家的治疗指南和政府的相应政策。

2021 年至 2025 年的 WFH 工作重点如下。扩大培训和教育的影响力; 制定 NMO 工作指南; 继续强化全球的血友病诊疗能力; 让更多的出血性疾病患者得到确诊; 确保有足够的人力、物力实现这些目标。WFH 希望通过支持 NMO 来提升全球的血友病工作, 一起改善世界各地遗传性出血性疾病患者的生活质量。随着国内对血友病的认知及诊治水平提高, 希望未来更多患者能够实现“零出血”的治疗目标。

2 全球血友病的患病率调查

依据 Iorio 等^[4]统计的方法, AGS 2022 预估了全球血友病年平均患病率, HA 为 17.1/10 万 (男性), 其中重型 HA 为 6.0/10 万 (男性); HB 为 3.8/10 万 (男性), 其中重型 HB 为 1.1/10 万 (男性)。根据这些估计数和目前世界人口 79 亿 (40 亿男性), 预计全球血友病患病率在 10.6/10 万左右, 预计全球血友病患者数量为 830 895 例, 其中 282 266 例为重型患者。《中国血友病诊治报告 2023》^[5]显示, 我国的血友病患病率在 (2.73 ~ 3.09)/10 万, 较全球发病率明显偏低。AGS 2022 中数据覆盖的世界人口为 73 亿, 反馈率为 85% (125/147), 出血性疾病确诊患者达 427 685 例 (257 146 例血友病, 包括 208 957 例 HA, 42 203 例 HB; 5 986 例血友病不确定型; 100 505 例 vWD; 70 034 例其他出血性疾病, 7 186 例 HA 伴抑制物, 385 例 HB 伴抑制物)。

出血性疾病中, 以 HA 为主, 血友病占总出血性疾病患者的 60%; 其次为 vWD, 占 23%; 其他出血性疾病占 16%。随着诊断水平提高, 不确定型血友病越来越少。

确诊/预期比值是将预期患病数字与 AGS 2022 确定的患者数量进行比较,以说明全球患者推广、识别和诊断能力方面的进展,并确定需要改进的领域。欧洲确诊/预期血友病患者达到 80%(65 632/81 981),美洲为 58%,地中海东部为 47%,西太平洋为 27%,东南亚为 17%,非洲为 9%,其中西太平洋地区确诊/预期比较 AGS 2021 逐渐上升(27% 比 21%),提示相较于欧美国家,欠发达国家在血友病的诊断方面仍有较大不足,需要在未来不断改进,以逐步缩小差异。

3 血友病分布影响因素

3.1 收入

AGS 2022 根据人均国民总收入分析了不同收入国家的 HA 轻型、中间型、重型患者分布情况(基于世界银行集团 2022 年发布的国民总收入排名的经济分类)(见表 1)。以美元计算人均国民总收入,低收入为 0~1 135 美元(D);中低收入为 1 136~4 465 美元(C);中上收入为 4 466~13 845 美元(B);高收入为 13 845 美元或更多。

男性 HA 患者的疾病严重度分布见表 1。不同收入国家的男性血友病 B 分布情况与血友病 A 分布相似。

不同国民总收入国家的女性 HA 患者严重程度分布情况见表 1。女性血友病 B 患者严重程度分布情况与女性 HA 患者相似。可见,高收入国家轻型女性血友病比例相当高,未确定型比例低。这提示高收入国家对于轻型血友病确诊率更高,不确定性患者比例更少,而中低收入和低收入国家需进一步加强对血友病的宣传认识与筛查。

表 1 不同国民总收入国家中 HA 类型的分布

Table 1 The distribution of various HA types in countries with different gross national income

| 国家类别 | 性别 | 轻型 | 中间型 | 重型 | 不确定 |
|----------------|----|-----|-----|-----|-----|
| 高收入(n=43) | 男性 | 40% | 14% | 45% | 1% |
| 中低收入及低收入(n=40) | 男性 | 12% | 25% | 42% | 21% |
| 高收入(n=34) | 女性 | 86% | 4% | 2% | 8% |
| 中低收入及低收入(n=22) | 女性 | 23% | 24% | 28% | 25% |

3.2 年龄

AGS 从 2009 年开始收集关于血友病患者(person with hemophilia, PWH)和 vWD 的年龄信息。一个国家不同年龄类别内的 PWH 数量,可以用来计算按年龄匹配的标准化流行率,提供预期

寿命的间接信息。将按地区或经济类别划分的成人数量与血友病儿童数量的标准化比率进行比较,可以了解世界不同地区的照护对生存的影响。根据患者年龄可划分为 0~4 岁、5~13 岁、14~18 岁、19~44 岁、45 岁以上 5 档,较高的成人/儿童比可能提示更高生存质量和更好的护理,而患者获得治疗产品和全面卫生保健服务的机会越多,预期结果就越好,PWH 寿命就越接近实现正常的预期寿命。

AGS 2022 提示,有 111 个国家参与了 HA 患者年龄分布情况的调查。我国的 HA 患者有 27 689 例,其中 0~4 岁占 4%,5~13 岁占 21%,14~18 岁占 12%,19~44 岁占 43%,45 岁以上占 16%,年龄不确定占 4%。加拿大 HA 患者共 3 442 例,其中 0~4 岁占 4%,5~13 岁占 11%,14~18 岁占 7%,19~44 岁占 42%,45 岁以上占 36%,年龄不确定为 0%。HB、血友病不确定型、vWD 不同年龄分布情况则与 HA 相似。可见,加拿大年龄 45 岁以上 HA 患者的比例显著高于我国。AGS 分析发现,国民总收入较低国家的成人/儿童比低,表明低收入国家血友病患者早逝风险很大。

4 女性出血性疾病

缺乏女性出血性疾病诊断和治疗手段仍然是全球面临的一个挑战。WFH 在 2007 年开始收集出血性疾病患者的性别分布情况。

2017 年 4 月,AGS 首次发布了一份关于出血性疾病患者的性别分布的短篇报告。AGS 2022 有 113 个成员国参与了女性出血性疾病的调查,报告的 100 136 例女性出血性疾病患者中,女性血友病患者共有 11 700 例,血友病患者中女性血友病占比 5%;女性 vWD 患者有 54 066 例,占 vWD 总人数的 56%,提示 vWD 是女性最常见的出血性疾病。另有 34 370 例女性患有其他类型出血性疾病,包括血小板功能异常占 34%、FVII 缺乏占 21%、FXI 缺乏占 16%、纤维蛋白原缺乏占 6%、血小板无力症占 5%、未知型占 5%、FV 缺乏占 4%、FX III 缺乏占 3%、FX 缺乏占 3%、FII 因子缺乏占 1%、FV 因子和 FVIII 因子共同缺乏占 1%、巨大血小板综合征占 1%。AGS 2022 中中国登记 558 例 vWD,对比加拿大 5124 例。目前,国内对于包括女性血友病在内的女性罕见出血性疾病的关注仍不足,还有很多女性患者没有得到确诊,这也是我国未来努

力的方向。

5 药物治疗

5.1 药物选择

血友病治疗^[5-7]经过了无药可治、输血浆制品,逐渐发展至凝血因子替代治疗(血源性凝血因子、标准重组凝血因子和长效重组凝血因子)、非因子治疗(FVIII因子模拟物,小干扰RNA疗法,组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPi)、基因治疗和基因编辑。在我国,替代治疗目前仍使用标准半减期凝血因子。

长效凝血因子通过不同技术延缓药物代谢或消除过程,使得患者能在更长的时间内维持更高的凝血因子水平,可降低年化出血率、年化自发出血率和年化关节出血率。凝血因子替代治疗仍面临诸多挑战,如凝血因子抑制物、频繁静脉穿刺等。非因子药物多为皮下注射,大多半减期较长,可每周甚至每月给药1次。例如双特异性抗体通过模拟FVIII功能达到止血效果,再平衡制剂则通过下调血友病患者的抗凝途径,达到促凝和抗凝的“再平衡”。

2017年,全球首款治疗A型血友病的非凝血因子类治疗药物——艾美赛珠单抗获美国食品药品监督管理局批准上市。2018年11月,艾美赛珠单抗在中国获批上市。艾美赛珠单抗可使80%的患者达到零出血、98%靶关节脱靶,持续改善成人和青少年的生活质量^[8]。2022年,首个腺病毒载体、肝脏靶向的血友病B基因治疗的临床研究结果^[9]发表,这是我国HB基因治疗的里程碑。

5.2 不同国家或地区凝血因子的用量分布

AGS 2022对于不同国家或地区的凝血因子用量分析显示,欧洲人口占总调查人口12%,FVIII用量占总用量的41%;美洲人口占比17%,FVIII用量占比40%;而东南亚人口占比37%,FVIII用量仅占总量的4%。以国民总收入不同分类,高收入国家人口占比18%但FVIII用量高达55%,而低收入和中低收入国家人口占比为59%但其FVIII用量仅占6.3%。

全球人均FVIII用量为1.383 IU(0.203~4.364 IU),全球人均FIX用量为0.240 IU(0.023~0.733 IU),相较于2021年人均有所提升。2022年,高收入国家的全球人均FVIII用量中位数是5.17 IU,而低收入国家仅有0.03 IU。高收入国家2022年的年度人均FVIII用量中位数是74 289 IU,而低收入国家仅有

7 963 IU。加拿大FVIII总用量2003 13 959 IU,总血浆使用占比13%,总重组FVIII占比51%,总长半减期FVIII占比37%,总人道主义救援FVIII为0,人均FVIII 5.146 IU。南非总FVIII用量为73 652 500 IU,重组长半减期FVIII占比为0,总血浆使用占比为98%,重组FVIII占比为2%,人均FVIII 1.230 IU。FIX应用分布情况类似。

非洲经济收入,B级国家以标准FVIII为主,无长半减期FVIII使用,收入C和D级别则全部是人道主义援助的标准半减期FVIII。美洲欧洲地区A级收入国家如加拿大和美国使用长效FVIII明显增多,且基本无人道主义救援使用因子。衡量一个国家血友病治疗水平的直观指标是人均凝血因子FVIII用量。可见,欠发达地区凝血因子人均用量小,长效重组凝血因子更少,血友病治疗处于落后阶段。近4年的AGS中均无中国地区FVIII具体用量登记,中国最近1次提交FVIII使用情况在AGS 2018中,总FVIII用量为35 714 610 IU,其中血浆来源占比50%,重组来源占比50%,长半减期占0%,人均FVIII用量为0.026 IU;同年加拿大的总FVIII用量为302 051 565 IU,其中血浆来源占15%,重组来源占68%,长半减期占18%,人均FVIII用量为8.151 IU,希望未来中国可以逐步提高重组和长半减期FVIII占比。

6 抑制物发生

6.1 原因及现状

抑制物是血友病患者的严重并发症^[10],重型HA患者抑制物发生率为25%~35%,重度血友病患者大多数在10~15个暴露日产生抑制物,且前50个暴露日产生抑制物的风险最高。轻/中型HA抑制物产生随暴露天数增加而逐渐增加,50个暴露日抑制物发生率为6.7%,而HB患者抑制物主要产生与前20个暴露日,75个暴露日时抑制物发生率为9.3%。产生抑制物的患者,出血风险增加、止血更加困难、长期预后更差。遗传因素是抑制物产生的基础。Lu等^[11]研究发现,母源性微嵌合阴性患者出现抑制物阳性的比例,是母源性微嵌合阳性患者的5.18倍。可导致产生抑制物的非遗传因素包括外伤史、暴露日数、输注剂量、凝血因子产品种类等。

WFH从2006年开始收集抑制物相关信息,2006年共登记了2 741例HA患者伴有抑制物,2022年血友病年度报告中目前这一数字已经增

加到 7 186 例;HB 伴抑制物患者有 179 例,2022 年为 385 例。AGS 2022 有 111 个国家参与了血友病伴抑制物调查。我国的 HA 伴抑制物患者共 493 例,其中新发病例为 103 例;HB 伴抑制物患者 32 例,其中新发病例 6 例。而加拿大总共有 HA 伴抑制物患者 33 例,其中新发 2 例;HB 伴抑制物患者 1 例,无新发病例。我国是 2022 年度新增 HA 伴抑制物最高的国家,而美国是确诊 HA/HB 伴抑制物患者最多的国家(分别为 815 人/85 人)。我国新增抑制物患者逐渐增多,主要与预防治疗逐步规范所伴随的凝血因子用量增多,以及日臻完善的抑制物检测体系等有关,抑制物应成为中国血友病诊治体系中更需积极面对的问题。

6.2 治疗策略

伴抑制物的治疗策略主要包括急性期止血治疗和长期清除抑制物治疗两部分,治疗的主要目的是帮助患者恢复或维持独立或正常的生活。急性期止血治疗包括旁路抑制剂和 FⅧ制剂治疗。88 个国家报告了 FⅧa 因子和 8 因子抑制物旁路制剂(factor eight inhibitor bypass agent, FEIBA) 用药情况,英国有 128 人接受重组 FⅧ因子治疗(患者数目最多国家)其 FⅧ因子购买总量为 222 529 mg,罗马尼亚是购买 FⅧ因子总量最多国家达到了 10 181 000 mg。罗马尼亚也是接受 FEIBA 治疗患者数目(71 人)最多国家,总 FEIBA 购买量为 5 064 500 IU,巴西的总 FEIBA 购买量最大,达到 59 812 000 IU。免疫耐受诱导(immune tolerance induction, ITI)治疗是目前主要的清除重型血友病伴抑制物的治疗方案,HA 伴抑制物患者的 ITI 治疗总体有效率约为 70%^[9]。在艾美赛珠单抗时代,仍然应该优先选择 ITI 清除抑制物治疗。

7 预防治疗

AGS 从 2010 年开始收集预防治疗相关信息,其中问卷调查主要针对儿童(18 岁及以下)和成年(大于 18 岁)重型血友病的预防治疗情况,结果提示不同经济收入国家区别很大。2022 年度 AGS 有 107 个国家参与了重型血友病患者预防治疗调查,其中加拿大 18 岁以下预防比例预估 94%,19 岁及以上预防比例预估 87%,欠发达国家预防治疗明显较少甚至无预防治疗。在预防治疗方面,标准重组凝血因子的谷浓度不能始终大于 1%,而最新 WFH^[12]和中国诊疗指南推荐的预防治疗应实现大

于 3%~5% 的谷浓度。长效重组凝血因子以及药物代谢动力学指导下的个体化预防治疗,可能帮助实现 3% 谷浓度的目标,追求零出血,消除靶关节,避免残疾。艾美赛珠单抗对血友病伴或不伴有抑制物的预防治疗具有较好的循证医学证据,AGS 2022 中有 96 个国家报道了艾美赛珠单抗使用情况,例如加拿大分别有 90 例伴抑制物患者和 438 例不伴抑制物患者采用了艾美赛珠单抗预防治疗(AGS 2021 中分别为 87 例和 46 例),总艾美赛珠单抗购买量达 3 098 490 mg,而我国香港地区仅有 5 例伴抑制物患者和 10 例无抑制物患者接受了单抗治疗(AGS 2021 中分别为 5 例和 9 例)。可见经济发达地区的艾美赛珠单抗预防治疗使用显著高于我国内地,且发达地区不伴抑制物患者应用艾美赛珠单抗数目逐年明显增加。

8 小结

近年来,全球血友病诊治得到了迅猛的发展,治疗目标也随之逐步提高,AGS 2022 显示,我国相较于欧美国家在血友病及其他出血性疾病患者的诊断及治疗方面还有较大差距,需要临床医务工作者不断提高对血友病及其他出血性疾病的认识,并提升诊断和治疗能力,希望未来包括血友病在内的各型遗传性出血性疾病患者都能够被及时诊断,并得到有效的照护,从而达到零出血、无残疾,且像正常人一样生活的目标。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

朱礼君收集资料并写作,郑昌成构思写作框架并修改论文

[参考文献]

- [1] STONEBRAKER J S, BOLTON - MAGGS P H B, BROOKER M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018[J]. Haemophilia, 2020,26(4):591-600.
- [2] World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2022[J]. Montreal: WFH, 2022;
- [3] LALIBERTÉ J, COFFIN D, HAFFAR A, et al. Theory of change and strategic priorities of the world federation of

- haemophilia[J]. Haemophilia,2023,29(1):45-50.
- [4] IORIO A, STONEBRAKER J S, CHAMBOST H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(8): 540-546.
- [5] 薛峰, 戴菁, 陈丽霞, 等. 中国血友病诊治报告 2023[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(2): 89-115.
- XUE F, DAI J, CHEN L X, et al. Report on diagnosis and treatment of hemophilia in China 2023[J]. J Diagn Concepts & Pract, 2023, 22(2): 89-115.
- [6] LEWANDOWSKA M, NASR S, SHAPIRO A D. Therapeutic and technological advancements in haemophilia care: Quantum leaps forward[J]. Haemophilia, 2022, Suppl 4: 77-92.
- [7] 杨仁池. 中国血友病管理指南(2021 版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- YANG R C. Guidelines for the management of hemophilia in China (version 2021)[M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2021.
- [8] YANG R, WANG S, WANG X, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5)[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2022, 6(2): e12670.
- [9] XUE F, LI H, WU X, et al. Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with haemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(7): e504-e513.
- [10] 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. 血友病合并抑制物诊断与治疗中国指南(2023 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(11): 881-889.
- Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Chinese guidelines on the diagnosis and management of hemophilia with inhibitors (2023) [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2023, 44(11): 881-889.
- [11] LU Y, CHEN Z, DAI J, et al. Maternal microchimerism protects hemophilia A patients from inhibitor development[J]. Blood Adv, 2020, 4(9): 1867-1869.
- [12] SRIVASTAVA A, SANTAGOSTINO E, DOUGALL A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition[J]. Haemophilia, 2020, Suppl 6: 1-158.

(收稿日期: 2023-10-20)

(本文编辑: 褚敬申)

《诊断学理论与实践》杂志投稿声明

鉴于近期编辑部接到读者、作者反映, 一些网站冒用本刊名义, 打出“绿色通道”“加急收稿”“内部通道”“在线投稿”等诸如此类的违反学术操守的虚假投稿宣传, 且已有少数作者投稿给冒名网站或邮箱, 因此被骗数额不等的“审稿费用”或“版面费”。现本刊郑重声明, 本刊严格按照国家有

关规定, 实行三审制, 无“绿色通道”“内部通道”等涉嫌学术不端的通道, 无编辑部官网。请广大读者、投稿者留意。投稿请发邮箱: diagnrj@163.com; 如有疑问, 请致电联系(021-64370045-611425)

《诊断学理论与实践》编辑部