

药代动力学指导血友病 A 患者围手术期替代治疗的临床研究

卜声镒¹, 张福勇², 许玉玲³, 程鹏³, 罗高斌⁴, 龙媛^{3*}

1. 南宁市第一人民医院血液内科, 南宁 530022;

2. 广西医科大学第一附属医院检验科, 南宁 530021;

3. 广西医科大学第一附属医院血液内科, 南宁 530021;

4. 广西医科大学第一附属医院骨关节外科, 南宁 530021

摘要: 目的 探讨药代动力学(PK)指导下血友病 A 手术患者围手术期管理。方法 对 2013 年 01 月至 2023 年 02 月广西医科大学第一附属医院收治的 29 例血友病 A 手术患者 PK 及临床资料进行回顾性分析。将患者按照治疗方式分为体重指导治疗组($n=19$)与 PK 指导治疗组($n=10$)。主要分析指标为目标凝血因子达标率, 安全性分析, 围手术期相关并发症, 包括出血、血栓、二次手术、输血, 次要分析指标为围手术期凝血因子Ⅷ(factor Ⅷ, FⅧ)消耗量。结果 PK 指导治疗组围手术期目标凝血因子达标率为 88%, 体重指导治疗组为 33%, 差异有统计学意义($P<0.01$)。PK 指导治疗组出血事件发生率为 90%, 均为 1 级出血事件; 体重指导治疗组出血事件发生率为 100%, 其中 1 级出血事件发生率为 78.9%, 2 级出血事件发生率为 10.5%, 3 级及 4 级出血事件发生率均为 6.7%, 两组出血事件发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。PK 指导治疗组未发生输血治疗, 体重指导治疗组输血治疗发生率为 21.1%; 两组均无合并血栓、二次手术病例, 均未发生与治疗相关的死亡。PK 指导治疗组的围手术期凝血因子中位消耗量为 116.5 IU/kg, 而体重指导治疗组为 120IU/kg, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 围手术期血友病 A 患者 PK 指导治疗组较体重指导治疗组目标凝血因子达标率明显升高, 且减少了出血事件的发生率及输血治疗, 值得临床推广。

关键词: 药代动力学; 血友病 A; 围手术期

[中图分类号] R554+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)01-0016-07

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.01.004

Clinical study on perioperative replacement therapy guided by pharmacokinetics in patients with hemophilia A

Bu Shengdi¹, Zhang Fuyong², Xu Yuling³, Cheng Peng³, Luo Gaobin⁴, Long Yuan^{3*}

1. Department of Hematology, Nanning First People's Hospital, Nanning 530022, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 4. Department of Orthopedics and Joint Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: Objective To investigate the perioperative management of hemophilia A patients under the guidance of pharmacokinetics (PK). **Methods** PK and clinical data of 29 hemophilia A patients admitted to the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2013 to February 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into weight-guided treatment group ($n=19$) and PK-guided treatment group ($n=10$) according to treatment mode. The main analysis parameter was

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20210997)

* 通讯作者: 龙媛, Email: 49947392@qq.com

the target coagulation factor compliance rate. The safety analysis included perioperative complications, incidence of bleeding or thrombosis, requirement of second operation and blood transfusion, and the perioperative coagulation factor VIII (factor VIII, F VIII) consumption. **Results** The perioperative target coagulation factor success rate was 88% in the PK-guided treatment group and 33% in the weight-guided treatment group, and the difference in median target coagulation factor success rate between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). The incidence of bleeding events in the PK-guided treatment group was 90%, and all were grade 1 bleeding events; the incidence of bleeding events in the weight-guided treatment group was 100%, with the incidence of grade 1 bleeding events being 78.9%, the incidence of grade 2 bleeding events being 10.5% and the incidence of grade 3 and grade 4 bleeding events were both 6.7%. The difference in the incidence of bleeding events between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of bleeding events was significantly different between the two groups ($P < 0.05$). There was no blood transfusion in PK group, and the incidence of blood transfusion was 21.1% in weight group. There were no cases of thrombosis or secondary operation in both groups, and no treatment-related death occurred. The median consumption of perioperative coagulation factor was 116.5 IU/kg in the PK-guided treatment group and 120 IU/kg in the weight-guided treatment group. There was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with the weight-guided treatment group, the PK-guided treatment group for perioperative hemophilia A patients had a better effect on the target coagulation factor compliance rate, and reduced the bleeding events and blood transfusion treatment, which is worthy of clinical promotion.

Keywords: Pharmacokinetics; Hemophilia A; Perioperative period

血友病 A (Hemophilia A, HA) 是一种 X 连锁遗传性出血性疾病, 由 FVIII 缺乏引起。其特点是凝血因子产生障碍, 从而导致凝血时间延长, 可在轻微创伤后有出血的倾向^[1-2]。目前对血友病患者的管理包括按需治疗及预防治疗。关于标准治疗方案, 目前国际上没有统一, 基于体重指导固定剂量是主要给药模式^[3-4]。药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 是指一种药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的过程。不同患者的治疗目标和 PK 特征存在较大差异。由于个体化差异存在, 传统的基于体重的固定剂量给药方式并不适用于所有血友病患者。如果能获得患者特异性 PK 参数, 依据个体 PK 参数和需求制定个体给药方案, 就可以实现患者个体化预防治疗, 有效预防出血, 减轻患者经济负担, 具有显著优越性^[5]。然而药代动力学指导给药主要集中于长期预防性治疗, 关于其在围手术期的影响, 研究数据比较少, 围手术期指的是手术当天至手术后 14 d。基于国内外对于 PK 在血友病 A 手术患者围手术期的研究, 通过总结我院近 10 年来血友病 A 手术患者资

料并进行回顾性分析, 探讨 PK 指导下血友病 A 手术患者围手术期管理能否对进行手术的患者提供安全保障。

1 病例与方法

1.1 病例

本研究纳入在 2013 年 01 月至 2023 年 02 月期间, 就诊于广西医科大学第一附属医院 29 例血友病 A 手术患者的病例资料, 其中 PK 指导组 10 例, 体重指导治疗组 19 例。

1.2 纳入标准

本研究中纳入患者均符合以下诊断标准: ①明确诊断血友病 A 患者; ②存在关节畸形、外伤、疝、泌尿系结石、肿物性质待查等合并症, 经血友病多学科协作 (multiple disciplinary teams, MDT) 团队评估及术前讨论, 有手术适应证的患者; ③纳入时血液 FVIII 抑制物检测阴性 (< 0.6 BU)。本研究经广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准 (批号: 2020-KY-桂卫(自筹))。

1.3 研究方法

1.3.1 方法 依据我中心血友病登记系统数据对血友病 A 手术患者住院登记资料进行查询,并进行电话、微信随访。收集本中心血友病 A 手术患者围手术期病例资料,其主要内容包括患者性别、年龄、身高、血型、血友病严重程度、手术风险等级、手术类型、并发症(包括出血、血栓、输血、二次手术等)、目标凝血因子达标率、PK 指导凝血因子总量(IU/kg)、体重指导凝血因子总量(IU/kg)、抑制物滴度等。将患者按照治疗方式分为体重指导治疗和 PK 指导治疗组,对比两组目标凝血因子达标率、围术期安全性分析及凝血因子消耗量。将收集的上述信息导入 Excel 数据库,并对其数据进行回顾性分析。通过患者病程记录及电话、微信随访、追溯、记录围手术期相关并发症。根据不良事件通用术语标准(CTCAE;5.0 版)对出血事件进行分级(1 级:轻度,无症状或轻微,仅为临床或诊断所见,无需治疗;2 级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗,与年龄相当的工具性日常生活活动受限;3 级:严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命,导致住院或者延长住院时间,致残,自理性日常生活活动受限;4 级:危及生命,需要紧急治疗;5 级:与不良反应相关死亡)^[6]。

1.3.2 仪器设备及检测方法

1.3.2.1 药代动力学数据检测 在至少 3 个洗脱期后,所有患者均接受剂量为 600 IU FVIII 浓缩物单次静脉注射,在输注完毕后 6 个时间点(输注前、输注后 1、4、9、24、48 h)采集静脉血。药代动力学参数采用 One Compartment for IV infusion Input 模型,用计算软件 PK Solver 2.0 按照非房室模型计算^[7],围手术期拟定使用由深圳市第二人民医院血液科、中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)、深圳市儿童医院血液科联合制作的血友病 PK 工具(蔡氏)计算^[8-9]。

1.3.2.2 体重指导标准治疗数据 参考《2013 血友病诊断与治疗中国专家共识》^[10]、《血友病治疗中国指南 2020 年版》^[4]、《血友病诊断与治疗中国专家共识 2017 年版》^[11]、《中国血友病骨科手术围术期处理专家共识》(2016 年版)^[12],确定该手术类型的目标凝血因子水平,基于体重指导治疗计算给药剂量。

1.4 统计学处理

计量资料采用中位数(四分位数间距,IQR)描述,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;分类资料采用 $n(\%)$ 描述,组间比较则采用 Fisher 精确概率法。采用中位数回归比较 PK 指导组与体重指导组凝血因子消耗量、凝血因子达标率,模型校正年龄、身高、体重、血型、血友病类型、输注方式、手术类型和手术风险等级等潜在混杂因素。对于凝血因子达标率,根据手术风险等级进行亚组分析。两组并发症的比较采用 Fisher 精确概率法。

采用 R 4.2.2(R Foundation)软件进行统计学分析,其中采用“quantreg”程序包构建中位数回归模型,所有假设检验均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 随访

所有患者符合各自的分析条件,并通过病例查阅、电话、微信对所有患者安全性结果进行追溯随访,追溯随访时间为手术后 14 d 的数据。

2 结果

2.1 一般资料

按照纳入诊断标准,我中心血友病登记纳入本研究患者共 29 例,均为男性,中位年龄 18 岁;中位体重 48 kg;中位住院日为 5 d;重型 21 例(73%),中型 5 例(17%),轻型 3 例(10%),血型(O 型 12 例,非 O 型 17 例);手术类型(中型手术 21 例,大型手术 8 例,其中骨科手术 12 例,泌尿系手术 7 例,普通外科手术 7 例,耳鼻喉科手术 1 例,口腔科手术 1 例,神经血管手术 1 例);输注方式均为间歇性输注。

2.2 目标凝血因子达标率情况

PK 指导治疗组围手术期目标凝血因子达标率为 88%,体重指导治疗组为 33%,两组间的目标凝血因子浓度中位达标率差异有统计学意义($P < 0.01$)。

手术风险等级亚组分析:在手术风险等级中等组(A 组),PK 指导治疗组与体重指导治疗组之间目标凝血因子浓度达标率差异具有统计学意义($P < 0.05$),在手术风险等级大型组(B 组)差异无统计学意义($P > 0.05$)

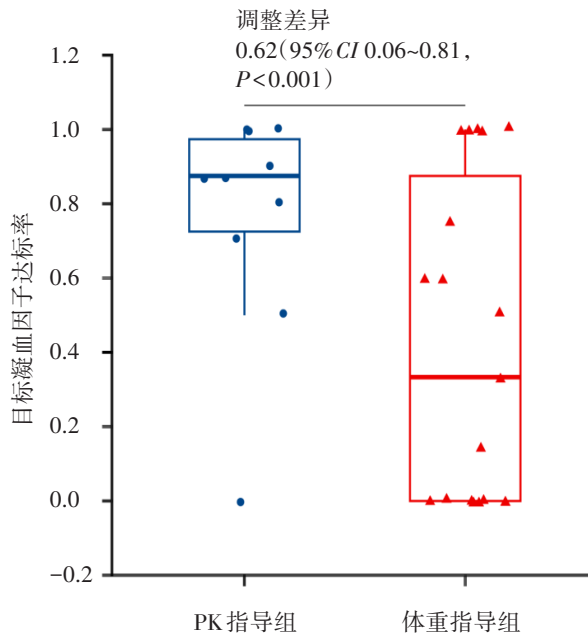
2.3 围手术期凝血因子消耗量情况对比

PK 指导治疗组的围手术期凝血因子中位消耗

表1 基线人口统计学、人口特征以及围手术期临床特征

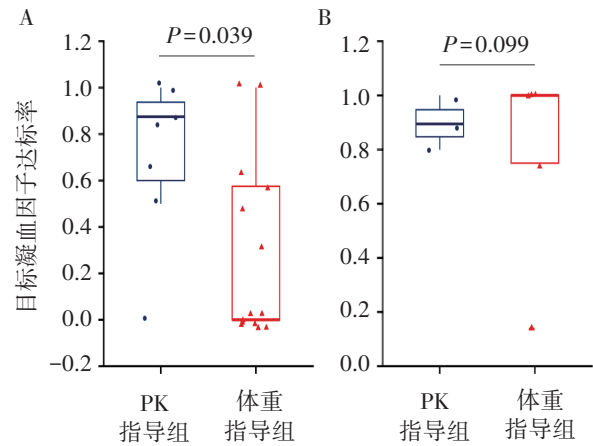
变量	所有(n=29)	PK 指导组(n=10)	体重指导组(n=19)	P 值
年龄(岁)	18.0(6.0,37.0)	37.0(30.5,38.5)	8.0(4.5,25.0)	0.006*
身高(cm)	163.0(111.0,167.0)	166.5(165.0,168.0)	120.0(108.0,165.0)	0.012*
体重(kg)	48.0(19.0,59.0)	58.5(57.1,65.2)	20.0(15.5,50.0)	0.005*
血型				>0.999
O	12(41.4%)	4(40.0%)	8(42.1%)	
非O	17(58.6%)	6(60.0%)	11(57.9%)	
血友病类型				0.826
轻型	3(10.3%)	1(10.0%)	2(10.5%)	
中间型	5(17.2%)	1(10.0%)	4(21.1%)	
重型	21(72.4%)	8(80.0%)	13(68.4%)	
手术类型				0.229
耳鼻喉科	1(3.4%)	0(0.0%)	1(5.3%)	
骨科	12(41.4%)	7(70.0%)	5(26.3%)	
泌尿外科	7(24.1%)	1(10.0%)	6(31.6%)	
普通外科	8(27.6%)	2(20.0%)	6(31.6%)	
神经血管	1(3.4%)	0(0.0%)	1(5.3%)	
手术风险等级				>0.999
大型	8(27.6%)	3(30.0%)	5(26.3%)	
中型	21(72.4%)	7(70.0%)	14(73.7%)	

注:除特别指明外,数据描述为中位数(IQR)或n(%);*P值<0.05。



注:采用中位数回归比较PK指导组与体重指导组总达标率的差异,模型调整年龄、身高、体重、血型、血友病类型、输注方式、手术类型和手术风险等级等变量。

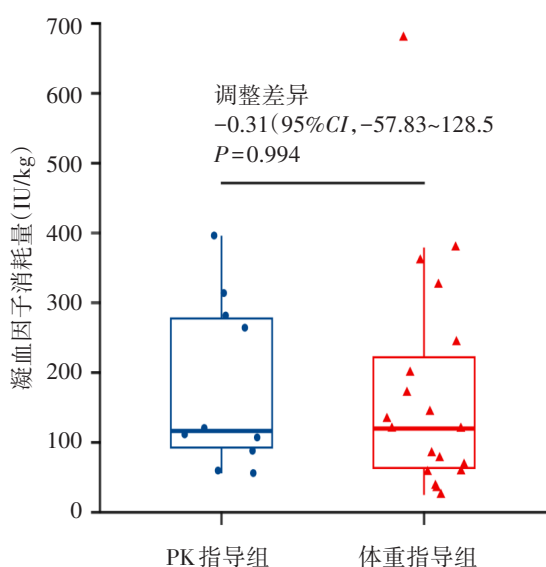
图1 PK 指导组与体重指导组总达标率比较的箱式图



注:A.手术风险等级中等组,目标凝血因子浓度达标率差异具有统计学意义(P<0.05);B.手术风险等级大型组,目标凝血因子浓度达标率差异无统计学意义(P>0.05)

图2 根据手术风险等级比较PK 指导组与体重指导组目标达标率

量为116.5 IU/kg,而体重指导治疗组为120 IU/kg,两组围手术期FVIII浓缩物的消耗量差异无统计学意义(P>0.05)。



注:采用中位数回归比较PK指导组与体重指导组凝血因子消耗量的差异,模型调整年龄、身高、体重、血型、血友病类型、输注方式、手术类型和手术风险等级等变量。

图3 PK指导组与体重指导组凝血因子消耗量比较的箱式图

表2 两组围手术期并发症情况比较

并发症	PK指导组 (n=10)	体重指导组 (n=19)	P值 ^a
血栓	0	0	NA
二次手术	0	0	NA
输血	0	4(21.1%)	0.268
出血	9(90.0%)	19(100.0%)	0.031
出血事件分级			
1	9(90.0%)	15(78.9%)	0.633
2	0	2(10.5%)	0.532
3	0	1(6.7%)	>0.999
4	0	1(6.7%)	0.999
5	0	0	NA

注:^a采用 Fisher 精确概率法比较两组并发症的差异;NA 表示未做比较。

2.4 围手术期相关并发症描述

PK 指导治疗组出血事件发生率为 90%, 体重指导治疗组出血事件发生率为 100%, 两组出血事件发生率存在统计学差异($P < 0.05$); PK 指导治疗组出血事件发生率为 90%, 均为 1 级出血事件; 体重指导治疗组出血事件发生率为 100%, 且存在 3 级、4 级出血事件, 其中 1 级出血事件发生率为 78.9%, 2 级出血

事件发生率为 10.5%, 3 级及 4 级出血事件发生率均为 6.7%; PK 指导治疗组未发生输血治疗, 体重指导治疗组输血治疗发生率为 21.1%; 两组均无合并血栓、二次手术病例, 均未发生与治疗相关的死亡。

3 讨论

血友病 A 因其治疗特殊性, 目前治疗多以体重为指导计算凝血因子的输注量。但由于 FVIII 浓缩物在患者体内的 PK 参数值存在明显个体差异, 按体重指导预防治疗方案可能造成已输注足够治疗剂量而仍未能达到保障患者围手术期安全性的治疗要求的情况, 故需要更能直接反映 FVIII 在体内代谢的情况以用于 FVIII 输注剂量的计算的方案, 并指导治疗用药。

国外两项开放标签、前瞻性、多中心随机对照试验得出了不同试验结果。van Moort 等^[13]通过一项开放标签、多中心、随机对照试验结果指出, PK 指导与体重指导治疗方案在围手术期凝血因子消耗量相似, 但是前者目标凝血因子达标率优于体重指导治疗组。另外一项血友病 A 患者围手术期药代动力学指导下凝血因子浓缩物使用的随机对照试验指出, 预防性给药研究表明, 基于个体药代动力学分析和人群药代动力学数据联合分析, 个体化给药可以显著降低 FVIII 的消耗^[14]。在国内, 中国医学科学院北京协和医院华宝来教授团队, 通过收集围手术期 FVIII 浓度、消耗量、并发症等验证了 PK 指导围手术期替代治疗的安全性并能节约凝血因子用量^[15]。南方医科大学南方医院、广西医科大学第一附属医院均通过个案报道了对血友病 A 患者运用 PK 指导围术期用药的病例并验证了该方案能节约凝血因子消耗量并具有安全性保障等优势^[16-17]。基于国外两项随机对照研究不同的结果, 国内有学者也发表了有关 PK 指导或体重指导治疗的回顾性分析及个案报道验证 PK 指导的临床获益, 本研究通过总结我院近年来血友病手术患者资料, 对小样本临床资料进行分组回顾性分析, 进一步探讨 PK 指导下血友病 A 手术患者围手术期管理的特点。

本研究主要分析目标为凝血因子浓度达标率及安全性分析。结果显示以 PK 指导用药, 获得目标围手术期 FVIII 浓度达标率高于体重指导标准治疗组($P < 0.05$), 具有统计学意义。考虑患者基线

资料中,手术风险等级为中型患者占比明显高于风险等级为大型的患者,因此进行了手术风险等级亚组分析。在手术风险等级中型组,目标凝血因子浓度达标率具有统计学意义($P<0.05$),但是在手术风险等级大型组并未看到统计学差异($P>0.05$)。由此可见,本回顾性分析结果可能存在治疗异质性。如果更多的高风险手术和更少的中风险手术发生,导致结果可能会有所不同。安全性方面,两组患者均有围手术期高出血风险,但出血事件发生率PK指导组低于体重指导组($P<0.05$);出血事件分级中PK指导组仅有1级出血事件,体重指导标准治疗组合并3级及4级出血事件;PK指导组未发生输血治疗的发生率,体重指导标准治疗组输血治疗占21.1%。由此可见,在围手术期这样有高风险因素参与的情况下,最大程度保证患者围手术期安全性与疗效,更高的目标凝血因子达标率是必须的,PK指导治疗组充分体现了其在安全性及疗效上的优势,更高目标凝血因子达标率减少了出血事件及输血治疗,从而减少了治疗并发症的相关费用。体重指导治疗组虽然在围手术期凝血因子消耗量方面并未出现较PK治疗组明显增加,但出血事件发生率及输血治疗等严重并发症增多,影响患者安全性及疗效,同时因并发症治疗导致的花费更多。由此得出,PK是血友病A患者制定个体化预防治疗的关键工具。通过采用PK指导个体化用药这种更精准的治疗方法,可以减少大部分患者的经济负担、输注量和频率,改善患者生活质量,特别是保证了围手术期的安全管理。

两组之间的围手术期FⅧ浓缩物消耗量没有差异,可能有以下因素。首先,在评估整个围手术期时,在PK指导的治疗组中,术前制定手术计划指导下,在手术后的前24 h内使用更高剂量的FⅧ以获得更接近目标水平的FⅧ浓度,这可能抵消了手术120 h后消耗量的减少。这也提示了手术早期使用更高剂量凝血因子,可减少手术创伤早期带来大出血等严重并发症的发生率以保证手术安全性。手术结束后,随着手术创面愈合,目标凝血因子浓度需求下降,逐渐减少凝血因子消耗量,达到节省凝血因子用量,减轻患者负担的目的,从而提高手术安全性及治疗的性价比。但是由于围手术期后期对患者血浆FⅧ水平的检测次数较少,我们无法验证消耗量减少对目标凝血因子浓度的真实影响。

其次,PK指导治疗组中位住院日为5 d,然而回顾性研究中,同类患者中位住院日为9 d^[18],院外凝血因子使用计划可能会随着依从性、治疗可及性、经济负担等因素有所调整,这一差异也可能是FⅧ的消耗量没有减少的原因之一。最后,患者血型、血友病分型、凝血因子品牌、手术风险等级以及使用不同的现场分析仪器和试剂来测定FⅧ水平等指导消耗量,可能会导致FⅧ消耗量的差异。然而,构建围手术期人群药代动力学模型的早期结果显示,各种FⅧ浓缩物的围手术期药代动力学特征之间没有差异^[19]。因此,本回顾性分析认为围手术期FⅧ浓缩物消耗量没有差异的主要原因可能与PK指导组围手术期早期为保证手术安全性使用更高剂量的凝血因子消耗量有关,此外还与中位住院日短,围手术期后期治疗以院外为主,消耗量受患者依从性、治疗可及性、经济等因素影响相关。

本研究仍存在以下局限性:首先,体重指导给药剂量与频次方案是按照指南推荐公式制定,缺乏动态调整给药方式;其次,在患者住院结束时缺乏连续的FⅧ监测,可能院外收集数据出现偏倚;再次,没有进行总成本效益分析。FⅧ浓缩物被普遍认为是成本的主要驱动因素,在本研究中,我们重点关注FⅧ浓缩物的消耗量导致的消费。然而,成本效益分析应考虑更多的变量,例如相关医疗保健专业人员的每小时成本。因此,这种成本效益分析需包括提供PK指导给药作为干预措施的实际成本估计。最后,本研究中样本量小,存在年龄分布差异性,采用中位数回归模型统计方法减少偏差,且为回顾性研究均为本研究的局限性。未来需要设计更大样本量随机对照研究,将样本按照年龄段进行分层分析,建立完善的数据库管理模式,为血友病A患者围手术期管理提供更全面的指导方向。

作者贡献声明 卜声镗负责数据收集及论文撰写;张福勇、许玉玲负责分析数据;程鹏、罗高斌负责分析数据,指导撰写;龙媛主导论文撰写

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hotea I, Brinza M, Blag C, et al. Current therapeutic approaches in the management of hemophilia-a consensus view by the Romanian Society of Hematology [J]. Ann

- Transl Med, 2021, 9(13): 1091.
- [2] Iorio A, Stonebraker JS, 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.
- [3] Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FW, et al. Diagnosis and management of haemophilia [J]. *BMJ*, 2012, 344: e2707.
- [4] 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. 血友病治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(4): 265-271.
- [5] McEneny-King A, Chelle P, Henrard S, et al. Modeling of body weight metrics for effective and cost-efficient conventional factor VIII dosing in Hemophilia A prophylaxis [J]. *Pharmaceutics*, 2017, 9(4): 47.
- [6] US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [S]. National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2017.
- [7] Zhang Y, Huo M, Zhou J, et al. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2010, 99(3): 306 - 314.
- [8] 中国血友病协作组. 药物代谢动力学指导血友病 A 治疗的中国专家共识[J]. *罕见病研究*, 2022, 1(4): 428-434.
- [9] 蔡力生, 帕拉赛提·阿地力, 杜新, 等. 评价蔡氏公式用于接受 Turoctocog alfa 治疗的中国重型血友病 A 经治患者的准确性[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(06): 1214-1220.
- [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.
- [11] 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(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(05): 364-370.
- [12] 中华医学会骨科学分会. 中国血友病骨科手术围手术期处理专家共识[J]. *中华骨与关节杂志*, 2016, 9(5): 361-370.
- [13] van Moort I, Preijers T, Bukkems LH, et al. Perioperative pharmacokinetic-guided factor VIII concentrate dosing in haemophilia (OPTI-CLOT trial): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(7): e492-e502.
- [14] Hazendonk HC, van Moort I, Fijnvandraat K, et al. The "OPTI - CLOT" trial. A randomised controlled trial on periOperativePharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor concentrate in haemophilia A [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3): 639-644.
- [15] 华宝来, 翁习生, 范连凯, 等. 用药代动力学参数指导血友病患者围手术期替代治疗的个体化用药[C]//中华医学会血液学分会第十三届全国血栓与止血学术会议暨“血栓栓塞性疾病(血栓与止血)基础与临床研究进展”. [2024-01-22].
- [16] 孟蕾, 杜东, 刘飞, 等. 多学科诊疗下药代动力学指导重型血友病 A 患者截骨矫形术个体化用药 1 例[J]. *药品评价*, 2021, 18(7): 396-399.
- [17] 龙媛, 许玉玲, 程鹏, 等. 药代动力学指导重型血友病 A 全髋关节置换术 1 例[J]. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 04(1): E07127-E07127.
- [18] Hazendonk HC, Lock J, Mathôt RA, et al. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 468-478.
- [19] Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, et al. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in hemophilia A patients [J]. *Haematologica*, 2016, 101(10): 1159-1169.

(收稿日期: 2023-08-02)

(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)