

河南省血友病患者情况调查及现状分析

丁冰洁¹, 刘柳², 宋雪雯¹, 李梦娟¹, 夏傲¹, 刘静远¹, 周虎^{1*}

1. 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院血液科, 郑州 450008;

2. 郑州大学第一附属医院血液内科, 郑州 450052

摘要: **目的** 调查分析河南省内 1 310 例血友病患者的临床表现特点及生活状况, 为制定本省公共卫生政策提供依据。**方法** 查阅河南省血友病患者登记信息、发放调查问卷、电话访问, 对收集到的资料进行分析。**结果** 1 310 例血友病患者均为男性, 来自河南省 18 个市、地区, 未成年患者占 51.37% (673/1 310), 成年患者占 48.63% (637/1 310)。血友病 A 型占 87.79% (1 150/1 310), 血友病 B 型占 12.21% (160/1 310); 其中重型 74.81% (980/1 310)、中间型 21.3% (279/1 310)、轻型 3.89% (51/1 310)。有过抑制物的患者占 13.51% (177/1 310)。42.98% (563/1 267) 的患者接受预防治疗, 53.74% 为按需治疗。80.69% (1 057/1 310) 的患者年出血 4 次及以上。已残疾及关节病变患者占 91.68% (1 201/1 310)。73.66% (965/1 310) 的患者表示该病对生活有严重影响。88.93% (1 165/1 310) 的患者表示该病对家庭经济造成了严重影响。49.39% (647/1 310) 的患者为低保或贫困户。**结论** 河南省血友病患者以重型患者居多, 预防治疗不足, 关节病变及致残率高, 急需建立本省血友病分级诊疗体系, 加强和规范血友病患者预防治疗。

关键词: 血友病; 现状分析; 河南省

[中图分类号] R544+.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)05-0212-06

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.05.002

Survey and analysis of the current status of hemophilia patients in Henan Province

Ding Bingjie¹, Liu Liu², Song Xuwen¹, Li Mengjuan¹, Xia Ao¹, Liu Jingyuan¹, Zhou Hu^{1*}

1. Department of Hematology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; 2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To investigate and analyze the clinical features and living conditions of hemophilia patients in Henan province, and to provide evidence for making public health policy in Henan province. **Methods** The data of hemophilia patients in Henan province were collected and analyzed by consulting registration information, issuing questionnaires and telephone interviews. **Results** 1 310 hemophilia patients were male, from 18 cities and regions in Henan Province. 51.37% (673/1 310) were juveniles and 48.63% (637/1 310) were adults. Hemophilia A accounted for 87.79% (1 150/1 310), hemophilia B accounted for 12.21% (160/1 310). Patients with severe hemophilia accounted for 74.81% (980/1 310), intermediate hemophilia for 21.3% (279/1 310), and mild hemophilia for 3.89% (51/1 310). 13.51% (177/1 310) of patients had an inhibitor. According to the type of treatment, 42.98% (563/1 267) of patients received preventive treatment and 53.74% received on-demand treatment. 80.69% (1 057/1 310) patients had more than 4 times of bleeding per year. The patients with disability and joint disease accounted for 91.68% (1 201/1 310). 73.66% (965/1 310) of patients indicated that the disease had a

基金项目: 国家自然科学基金(81370615; 82070120; 81600097)

* 通讯作者: 周虎, Email: tigerzhoupumc@163.com

serious impact on life. 88.93% (1 165/1 310) of patients indicated that the disease had a serious impact on the family economy. 49.39% (647/1 310) of the patients were subsistence or poor households.

Conclusion The majority of hemophiliacs in Henan province are severe patients with insufficient prevention and treatment, and the rate of joint disease and disability is high. It is urgent to establish a hierarchical diagnosis and treatment system for hemophilia in Henan province, strengthen and standardize the prevention and treatment of hemophiliacs, .

Keyword: Hemophilia; Analysis of current situation; Henan Province

血友病是一种遗传性出血性疾病,由于基因缺陷导致Ⅷ因子(factor Ⅷ, FⅧ)或Ⅸ因子(factor Ⅸ, FⅨ)缺乏而引起凝血功能障碍。根据凝血因子缺乏种类可将血友病分为血友病A(hemophilia A, HA)(FⅧ缺乏)和血友病B(hemophilia B, HB)(FⅨ缺乏)。HA和HB分别占80%~85%和15%~20%,女性血友病患者极其罕见^[1]。重型血友病患者关节和肌肉可反复出血,从而导致慢性血友病性关节炎、关节挛缩、关节畸形、假性肿瘤、肌肉萎缩、骨折等严重并发症,最终会导致慢性疼痛、功能丧失、行动不便甚至残疾。血友病患者的致残率为85%~90%,重型血友病可高达93%~97%,严重影响了患者的生活质量,加重社会和家庭负担。随着我国国民生活和医疗水平的提升,血友病患者的治疗理念已经从最基本的止血上升到追求更好的生活质量。但由于地域差异,不同省、市、地区之间仍存在着差别。本研究对河南省内18个市、地区的血友病患者进行调查分析,旨在为更针对性开展血友病防治工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1 310例河南省内血友病患者,均为男性。诊断标准均符合《WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition》^[1],并根据患者血浆凝血因子活性分型:FⅧ:C或FⅨ:C活性<1%为重型,活性1%~5%为中间型,活性5%~25%为轻型。

1.2 方法

发放网络调查问卷,由患者本人或家属填报相关信息,主要项目:一般资料(包括姓名、年龄、住址、联系方式等)、临床特点(血友病类型、因子活性、关节受累或畸形情况等)、治疗模式(按需治疗、

预防治疗)、社会生活状况(疾病对生活、工作的影响程度、对家庭经济压力影响、门诊额度使用情况等)。所有患者均知情并自愿参与本研究。

2 结果

2.1 地域分布

本研究根据对河南省内18个地市共计1 310例血友病患者流行病学调查分析,按照地域分布,参与调查患者:周口市182人(13.89%)、南阳市172人(13.13%)、洛阳市147人(11.22%)、驻马店市123人(9.39%)、信阳市103人(7.86%)、郑州市92人(7.02%)、平顶山市85人(6.49%)、商丘市72人(5.50%)、新乡市65人(4.96%)、许昌市60人(4.58%)、濮阳市58人(4.43%)、漯河市36人(2.75%)、安阳市23人(1.76%)、三门峡市23人(1.76%)、开封市22人(1.68%)、鹤壁市22人(1.68%)、焦作市22人(1.68%)、济源市3人(0.23%)。

2.2 年龄及民族分布

根据患者年龄分类,<18岁患者占51.37%(673/1 310),≥18且<60岁患者占47.71%(625/1 310),≥60岁患者占0.92%(12/1 310)。汉族占97.93%(1 283/1 310),回族占1.15%(15/1 310),其他少数民族占0.92%(12/1 310)。见表1。

2.3 临床特点

根据血友病类型分类,HA占87.79%(1 150/1 310),HB占12.21%(160/1 310)。根据凝血因子缺乏的程度,重型血友病患者占74.81%(980/1 310)、中间型血友病患者占21.3%(279/1 310)、轻型血友病患者占3.89%(51/1 310)。根据患者是否有抑制物,有过抑制物患者占13.51%(177/1 310),从来没有过抑制物患者占39.39%(516/1 310),未检测过的患者占47.1%(617/1 310)。见表1。

2.4 治疗模式及出血情况

按照治疗方案分类,42.98%(563/1 267)的患者接受预防治疗,按需治疗患者占 53.74%(704/1 267)。根据年出血次数,从来没有出血的患者占 2.37%(31/1 310),年出血 1~3 次的患者占 16.95%(222/1 310),年出血 4 次及以上的患者占 80.69%(1 057/1 310)。见表 1。

2.5 致残致畸情况

已残疾患者占 32.82%(430/1 310),关节已开始病变(包括出现滑膜炎、滑膜增厚、靶关节等)患者占 58.86%(771/1 310),身体各个指标正常患者占

8.32%(109/1 310)。按照病变关节部位分类,髋关节占 32.82%(430/1 310),膝关节占 58.85%(771/1 310),肘关节占 25.42%(333/1 310),其它关节占 8.55%(112/1 310)。≥3 个关节病变者占 42.82%(561/1 310),2 个关节病变者占 25.50%(334/1 310),1 个关节病变者占 23.36%(306/1 310),见表 1。

其中,<18 岁组已残疾或关节病变比例 86.18%(580/673),≥18 岁组已残疾或关节病变比例 97.49%(621/637)。

2.6 社会生活状况

认为对生活严重影响(成人因病失工、学生因

表 1 河南省血友病患者流行病学分析

类别	人数/例	比例/%	类别	人数/例	比例/%
年龄			身体是否已有病变		
<18 岁	673	51.37	已残疾	430	32.82
≥18 且 <60 岁	625	47.71	关节已开始病变(滑膜炎、滑膜增厚、靶关节等)	771	58.86
≥60 岁	12	0.92	身体各个指标正常	109	8.32
民族			病变关节部位		
汉族	1 283	97.93	髋关节	430	32.82
回族	15	1.15	膝关节	771	58.85
其他少数民族	12	0.92	肘关节	333	25.42
血友病分型			其它关节	112	8.55
血友病 A 型	1 150	87.79	病变关节个数		
血友病 B 型	160	12.21	≥3 个	561	42.82
血友病严重程度			2 个	334	25.50
重型	980	74.81	1 个	306	23.36
中间型	279	21.30	0 个	109	8.32
轻型	51	3.89	血友病对学业事业影响程度		
是否有过抑制物			严重影响(成人因病失工、学生因病失学)	965	73.66
有过抑制物	177	13.51	影响不大	330	25.19
从来没有过抑制物	516	39.39	没有影响	15	1.15
未检测过	617	47.10	血友病对家庭经济压力影响		
治疗方案			严重影响	1 165	88.93
预防治疗	563	42.98	影响不大	143	10.92
按需治疗	704	53.74	没有影响	2	0.15
年出血次数			是否低保或贫困户		
0 次	31	2.37	是	647	49.39
1~3 次	222	16.95	不是	663	50.61
≥4 次	1 057	80.69	门诊额度是否够用		
			够	287	21.91
			不够	1 023	78.09

病失学)的患者占73.66%(965/1 310),影响不大的患者占25.19%(330/1 310),没有影响的患者占1.15%(15/1 310)。血友病对家庭经济压力影响:严重影响的占88.93%(1 165/1 310),影响不大的占10.92%(143/1 310),没有影响的占0.15%(2/1 310),见表1。

2.7 治疗费用

49.39%(647/1 310)的患者为低保/贫困户,50.61%(663/1 310)的患者不是低保/贫困户。21.91%(287/1 310)的患者认为门诊额度够用,78.09%(1 023/1 310)的患者认为门诊额度不够用。见表1。

2.8 首次出血、确诊年龄及诊断延迟时间

首次出血年龄最小为出生时,最大为4岁,中位首次出血年龄1.15岁(0~4.0)。中位确诊年龄3.2岁(0.07~59.0),中位诊断延迟时间1.54年(0~55.6)。成年组中位首次出血年龄1.9岁(0~4.0),中位确诊年龄8.8岁(0.1~59.0),中位诊断延迟时间8.1年(0~55.6)。未成年组中位首次出血年龄0.86岁(0.05~2.05),中位确诊年龄1.77岁(0.07~11.80),中位诊断延迟时间0.97年(0.02~10.75),两组间的首次出血年龄、确诊年龄及诊断延迟时间比较均有统计学意义($P<0.001$),见表2。

3 讨论

我国血友病患病率整体在(2.73~3.09)/10万^[2]。一项1986年至1989年期间在中国24个省市的调查显示中国血友病患病率为2.73/10万,其中血友病A占80%^[3]。2014年我国大陆地区一项血友病患病率的荟萃分析结果显示,中国血友病患病率为2.8/10万^[4]。2020年,天津单中心医保患者数据显示,血友病A型占83.4%,血友病B型占16.6%,天津当地血友病患病率为3.09/10万^[5]。综上所述,血友病的患病率各地报道均有差异,本研究血友病A型占87.79%,血友病B型占12.21%,与文献报道一

致^[3,5]。结合我省人口数据统计局通报的截至2023年12月底常住人口9 936.6万人,我省血友病患者人数至少应2 700~3 000人,目前河南省内登记血友病患者不足2 000人,参与本次调查共1 310例,因此仍有部分患者未参与调查,未明确诊断或未注册。今后应进一步开展本地区血友病流行病学调查,探明本地区血友病患病率、临床表现特征、血友病家庭经济状况、本地区血友病诊疗及日常管理水平等,为下一步制定相关政策提供依据。

血友病发病在世界上没有种族和地域的差异,本研究中血友病汉族、回族及其他少数民族所占比例与本地区的民族人口分布基本一致。本研究发现河南省内血友病以重型患者为主,占74.81%,与文献报道一致^[3]。未成年患者占比51.37%,成年患者占比48.63%。80.69%患者年出血次数在4次及以上。

替代治疗是目前血友病治疗的基础,主要以基因重组FVIII/FIX制剂或病毒灭活的血源性FVIII/FIX制剂为主,无上述条件时可选择新鲜冰冻血浆或冷沉淀^[6]。目前多种新型产品,包括普通半衰期、延长半衰期、旁路途径药物,甚至是基因治疗的出现^[7-8],为血友病的治疗提供了新选择,但多种药品仍处于临床试验阶段且费用昂贵,因此我国血友病患者仍然以输注凝血因子为替代治疗的方式为主。

替代治疗分为按需与预防治疗,由于经济条件的限制,我省目前按需治疗的患者比例(53.74%)高于预防治疗(42.98%),尽管如此,该预防治疗的患者比例仍比文献报道的其他省份略高^[9],可能和本研究中未成年患者占比较高有关,同时也是河南省内血友病患者对疾病本身的认知提高、自身经济情况改善以及医保报销政策优化所促成的。目前,血友病A型患者的预防治疗通过持续规律输注FVIII,保证患者血浆中FVIII活性长时间维持在一定水平,从而减少出血次数,保护关节功能,降低致残率。目前我国预防治疗仍普遍采用的是:血友病A:FVIII制剂10 IU/kg每周2~3次;血友病B:FIX制剂

表2 成年组与未成年组首次出血、确诊年龄及诊断延迟时间比较

	中位首次出血年龄/岁	中位确诊年龄/岁	中位诊断延迟/岁
成年组/n=637	1.9(0.00~4.00)	8.8(0.10~59.00)	8.1(0.00~55.60)
未成年/n=673	0.86(0.05~2.05)	1.77(0.07~11.80)	0.97(0.02~10.75)
P	<0.001	<0.001	<0.001

20 IU/kg 每周1次^[10-11]。本研究中成年组患者既往(尤其是儿童时期)未曾接受过预防治疗,因此关节病变率高达97.49%。由于以前血友病知识普及较少、关节使用较多,年龄越大,关节问题越为严重。42.82%的患者是3个及以上关节病变,病变的关节以膝关节最为常见,其次是髋关节、肘关节,与2016年山东省^[12]和2021年甘肃省^[9]数据报道一致。

相关研究表明血友病性关节炎的发病机制可能与铁、细胞因子、血管内皮生长因子等有关^[13-14],其中关节出血是始发因素,出血后导致一系列相关细胞分子的释放,通过级联放大反应形成关节内铁沉积与炎症反应,滑膜细胞的增生与软骨组织的降解,新生血管的生成以及纤维蛋白的溶解,最终造成滑膜炎、软骨以及软骨下骨的破坏,三种破坏方式的互相影响形成恶性循环,随着疾病的进展,最终造成血友病患者的关节损害。为此,2020年中国血友病指南中提到,在非出血期,鼓励患者在专业人员的指导下,进行适当且安全的有氧运动及力量训练,可预防并减低关节出血的发生^[10]。超声是一种方便且经济的检查手段,可发现关节腔积液、滑膜组织增生、关节浅表部位软骨破坏等。因此普及血友病患者关节的超声检查,制定检查的统一规范,在血友病管理中尤为重要。对于关节病变严重的患者,为保证患者围术期的安全及康复治疗的规范,需在血友病综合关怀团队的共同参与下进行关节手术。

当前血友病凝血因子替代治疗最严重的副作用仍是因子抑制物的出现,有研究表明在未治疗的患者(婴幼儿)中发生率约30%,主要发生在暴露的前50 d^[15]。关于FⅧ因子抑制物产生,有研究表明基因突变、种族及家族史、外伤史、暴露日、治疗方式、凝血因子产品种类等是主要的危险因素^[16]。本研究1 310例患者中,693例(52.9%)患者做过抑制物检测,阳性177例(13.51%)。此次研究发现,抑制物检测人数占比少,因此应加强血友病患者抑制物的检测,对抑制物阳性的患者,争取做到早检测、早发现、早处理,尽量避免血友病患者因抑制物的出现导致无效治疗的状况。

与成年组相比,未成年组患者的确诊时间及诊断延迟时间均明显缩短,可能与近十余年来,本地区经济发展、政府支持、患者诊疗条件改善有关。

另外,从患者感受的角度,73.66%的患者认为血友病对学业、事业有严重影响,88.93%的患者认为血友病对家庭经济有严重影响。49.39%的患者为低保/贫困户,78.09%的患者认为门诊额度不够用。这一调查结果说明因血友病的巨大花费致贫、致困的现状依然存在,仍然需要各部位的通力合作改善这一现象。

总之,河南省血友病患者关节累及率较高,推行血友病规范诊疗仍十分迫切。我省对血友病患者的综合管理依然存在漏诊、未登记的现象,仍有确诊年龄延迟、抑制物检测率低、预防治疗不足、关节病变率高、患者经济负担重的特点,完善血友病患者的综合管理体系,加强医保措施的落实,以及对血友病患者进行知识宣讲尤为重要,应重点加强和规范血友病儿童预防治疗,从而提高患者生存质量。

作者贡献声明 丁冰洁负责撰写文章;刘柳、周虎负责修改文章;宋雪雯、李梦娟负责获取及分析数据;夏傲、刘静远负责项目监督

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(Suppl 6): 1-158.
- [2] 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(02): 89-115.
- [3] 薛峰,杨仁池. 国家血友病登记系统建设[J]. *罕见病研究*, 2022, 1(04): 370-374.
- [4] 曲艳吉,聂晓璐,杨智荣,等. 中国大陆血友病患病的Meta分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(1): 65-68.
- [5] Song X, Liu W, Xue F, et al. Real-world analysis of haemophilia patients in China: A single centre's experience[J]. *Haemophilia*, 2020, 26(4): 584-590.
- [6] Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens[J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2038-2044.
- [7] Mancuso M E, Mahlangu J N, Pipe S W. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing[J]. *Lancet*, 2021, 397(10274): 630-640.
- [8] 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.
- [9] 王艳娜. 477例甘肃省血友病患者的临床资料分析[D]. 兰州大学: 2021.
- [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. 血友病治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(4): 265-271.
- [11] Li C, Zhang X, Zhao Y, et al. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(7): 1223-1230.
- [12] 康佩佩, 房云海, 秦敬民, 等. 山东省血友病患者的病例信息分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(4): 458-461.
- [13] Wojdasiewicz P, Poniatowski Ł A, Nauman P, et al. Cytokines in the pathogenesis of hemophilic arthropathy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39: 71-91.
- [14] Bhat V, Olmer M, Joshi S, et al. Vascular remodeling underlies rebleeding in hemophilic arthropathy[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11): 1027-1035.
- [15] Van Den Berg H M, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A[J]. *Blood*, 2019, 134(3): 317-320.
- [16] 商保军, 杨世伟, 雷平冲, 等. 血友病A患儿凝血因子VIII抑制物相关临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(2): 138-142.

(收稿日期: 2024-07-24)

(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊可直接使用缩写的常用词汇

白介素(IL)	血浆纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)
平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)	计算机断层成像(CT)
白细胞(WBC)	血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)
平均血细胞比容(MCV)	静脉血栓栓塞(VTE)
蛋白C(PC)	血浆组织因子途径抑制物(TFPI)
深静脉血栓(DVT)	抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)
蛋白S(PS)	血栓弹力图(TEG)
世界卫生组织(WHO)	美国食品药品监督管理局(FDA)
D二聚体(D-D)	血小板分布宽度(PDW)
网织红细胞(Ret)	弥散性血管内凝血(DIC)
肺栓塞(PE)	血小板计数(PLT)
纤维蛋白原(Fg, FIB)	免疫球蛋白(Ig)
干扰素(IFN)	血小板平均容积(MPV)
血管性血友病(vWD)	免疫性血小板减少症(ITP)
国际正常化比值(INR)	中性粒细胞(NE)
血管性血友病因子(vWF)	凝血酶原时间(PT)
红细胞(RBC)	肿瘤坏死因子(TNF)
血红蛋白(Hgb)	凝血酶原时间比值(PTR)
红细胞沉降率(ESR)	自然杀伤细胞(NK细胞)
血浆凝血酶时间(TT)	平均红细胞血红蛋白(MCH)
活化部分凝血活酶时间(APTT)	组织因子(TF)