

血友病A的治疗进展

屈泽欣, 肖剑文

重庆医科大学附属儿童医院血液科, 重庆

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月14日; 发布日期: 2023年3月21日

摘要

血友病A是一种先天性出血性疾病。治疗目标是防止出血, 降低与关节损伤有关的长期并发症的风险, 并通过维持适当的因子VIII [FVIII]水平来减少出血并改善生活质量。近年来, 血友病的治疗有了巨大的突破。在此, 我们对血友病A的治疗进行了回顾, 发现替代疗法的改变使血友病患者的出血率显著下降, 但抑制剂的问题也日益凸显, 此外, 各种新型治疗方式也纷纷涌现出来。例如延长半衰期的凝血因子产品、模拟FVIII凝血功能的双特异性抗体和基因治疗等, 为血友病的治疗带来新的曙光。同时也讨论了如何更好地从我国实际情况出发贯彻落实血友病综合关怀模式。

关键词

血友病A, 替代疗法, 非替代疗法, 基因疗法

Update on the Treatment of Haemophilia A

Zexin Qu, Jianwen Xiao

Hematology of Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 14th, 2023; published: Mar. 21st, 2023

Abstract

Haemophilia A is a congenital bleeding disorder. The therapeutic goal is to prevent bleeding, reduce the risk of long-term complications associated with joint damage, and reduce bleeding and improve the quality of life by maintaining the appropriate level of Factor VIII [FVIII]. In recent years, there have been tremendous breakthroughs in the treatment of haemophilia. Here we review the changing treatment of haemophilia A, the transition of alternative treatment modes evidently decreased the incidence of haemophilia, but inhibitor issues were also gradually highlighted. In addition, various new treatment methods have also emerged, such as extended half-life clotting factor products, dual specific antibodies to mimic the coagulation function of FVIII and gene therapy, bringing a new light to the treatment of haemophilia. At the same time, how to better implement

the comprehensive care model of haemophilia from the actual situation of our country has also been discussed.

Keywords

Hemophilia A, Alternative Therapies, Non-Alternative Therapies, Gene Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血友病 A (HA)即凝血因子 VIII (FVIII)缺乏或功能障碍引起的遗传性出血性疾病[1], 因基因突变导致 X 染色体上的缺陷, 男性受累明显, 女性则是携带者, 但亦可能受其影响及出现出血现象。血友病 A 按照 FVIII 的活性程度可划分为重型(<1 IU/dL)、中等型(1~5 IU/dL)、轻型(>5~40 IU/dL)。临床表现与血浆凝血因子缺乏的情况基本一致, 轻度病人出血较少, 仅在严重创伤或大型手术后出现; 重型病人自幼即可出现自发性出血, 主要发生在关节和肌肉, 如果这些出血得不到适当的治疗, 肌肉骨骼系统可能会受到慢性损害, 亦可能出现消化道、泌尿道、中枢神经系统等单独或多脏器出血表现, 以及拔牙后出血无法控制等情况; 中间型 HA 患者的临床表现则介于两者之间[2]。而近年来由于政府及医保的支持力度越来越大, 新药物及治疗手段也随之投入临床, 使血友病患者的诊疗条件得到大幅度改善[3], 本文将就此进行综述。

2. 替代治疗

2.1. 按需治疗

按需治疗是指有明显出血时给予血源性 FVIII 或基因重组 FVIII 的替代治疗, 目的在于及时止血, 如果出现了出血事件, 及时给予按需处理虽然能够迅速止血并且减轻痛苦, 但是对于关节、肌肉等部位仍会造成损伤, 且不可逆转, 如果出现了流血, 及时处理可以很快地止血, 减轻痛苦, 但是对关节和肌肉等部位的伤害却是无法挽回的。尤其是在我国一些边远地区由于经济条件的制约、凝血因子的缺乏, HA 患者凝血因子替代治疗多为按需替代治疗为主[4], 从而导致大部分患者反复出血、关节畸形、致残, 严重影响了病患的身体及心理状态, 降低生活质量评分, 给家庭级社会造成巨大的负担。

2.2. 预防治疗

预防治疗是指在重型血友病 A 患儿中, 通过定期预防性输注 FVIII, 使其体内凝血因子水平长期维持在 1%以上, 以防止或减少出血的发生。预防治疗在 20 世纪 70 年代最早由瑞典的 Nilsson 等人提出, 她观察到轻型和中间型患者与重型 HA 患者相比, 幼年自发性出血概率较低, 且靶关节逐渐发展为血友病性关节病可能性较小, 从而更好地保留关节功能[5], 故而, 她建议给予重型 HA 患者长期的、规律的补充凝血因子治疗, 以使重型 HA 患者在临床表现上接近为轻型和中间型患儿, 研究结果显示: 给予长期预防性治疗的重型 HA 患者的出血次数较未接受者明显降低, 关节损坏同样也得到了明显缓解[6]。欧洲后来的许多研究表明, 预防治疗在降低出血率及保持关节的完整性方面, 优于按需处理出血[7] [8]。1994 年, WFH 和 WHO 建议预防治疗作为重度血友病 A 患儿的治疗策略[9]。在我国, 预防治疗是儿童

血友病 A 治疗的首选方法[10], 儿童期的治疗效果与其成年后的生活质量密切相关[11]。然而, 虽然预防治疗有明显的优势, 但它目前仍存在一些不可忽视的弊端, 首先, 由于目前常用的血源性或重组的 FVIII 其半衰期大约为 8~12 h, 需要频繁的静脉注射, 导致了药物使用频繁、静脉通道负荷大, 导致患者接受预防性治疗的依从性差、生存质量下降[12]; 最重要的是, 随着凝血因子的持续使用, 暴露日逐渐增加, 在一定会范围内增加了抑制物产生的风险; 此外, 血友病患者出血表型及药代动力学存在个体差异, Collins 等人发现, 凝血因子的谷含量高于 1%, 不同个体所需的凝血因子剂量可相差巨大, 可达到数十倍, 特别是儿童使用凝血因子后, 个体反应差别很大[13]。

延长半衰期(Extended Half-Life, EHL)产品的开发是目前血友病 A 治疗热点, 从而减少静脉输注的频率, 同时更长时间地避免患者出血, 减轻了患者的照护负担, 使其能够在常规预防的情况下维持较高的 FVIII 谷值水平。长效凝血因子可以通过 PEG 化或与白蛋白/IgG1 单体的 Fc 片段进行融合, 使得 FVIII 在血液循环中半衰期延长到 1.4 至 1.6 倍[14], 可达到的最大半衰期约为 19 小时, 因为大部分的 FVIII (95%~97%)在循环中与 VWF 以非共价键的方式结合在一起[15], 随着 VWF 代谢, FVIII 被清除, VWF 的半衰期为 16 h, 故而 VWF 的半衰期决定了修饰后的 FVIII 半衰期延长程度。利用这一特性, 已有研究将基因重组 VWF 的 D-D3 区域与经修饰后的 FVIII 连接, 从而竞争性抑制 FVIII 与内源性 VWF 结合, 从而避免被联合清除, 有希望使 rFVIII 的半衰期进一步延长[16]。

3. 抑制物的处理

在替代治疗过程中产生中和性抑制 FVIII 的抗体, 即 FVIII 抑制物, 是血友病 A 患者的一种严重并发症。抑制剂使常规预防措施无效, 并增加了发病率和死亡率的风险。抑制物的形成是多种因素共同引起的, 主要分为遗传性和非遗传性因素, 遗传因素其中包括基因、家族史、种族、血型、免疫调控基因多态性等, 而非遗传因素主要是与治疗相关的环境因素, 包括首次输注凝血因子年龄、分型、凝血因子剂型、治疗港式、治疗开始时间、暴露日、创伤、手术及感染史等[17]。其中遗传性因素是产生抑制剂的基础和前提, 而非遗传因素通常是触发因素, 两者均会都会介导抑制剂的发展, 并决定其严重程度和持续时间。

目前主要有两种清除抑制物的方法, 分别为免疫耐受诱导(ITI)和免疫抑制治疗。ITI 主要是通过反复给予 FVIII, 不断刺激并引起患者的免疫诱导, 从而在体内产生特异性抗体以中和抑制物, 常用采用的方案有 Bonn 方案(大剂量方案)、Van Creveld 方案(低剂量方案)和 Malmö 方案[18], 有资料显示, 该疗法对血友病 A 患者抑制物的成功率为 60%~80% [19]。

免疫诱导耐受治疗失败的患者, 需要考虑使用免疫抑制剂治疗, 包括: 利妥昔单抗、霉酚酸酯、地塞米松和丙种球蛋白。用于血友病 A 抑制物患者出血事件的主要方法是旁路治疗: 基因重组活化凝血因子 VII (rFVIIa)、及活化凝血酶原复合物(aPCC)。但是, 接受 aPCC 治疗的病人者会增加血栓形成的风险, 另外, 旁路制剂费用较为昂贵, 而且在有些病例中并不能提供完全的止血[20]。因此, 新型止血药物备受期待。

ACE910 (Emicizumab)是一种双特异性抗体, 可结合并连接激活因子 IX(FIXa)和因子 X, 以模拟 FVIII 的生理功能[21]。在世界血友病联合会世界大会和第 25 届国际血栓和止血学会大会上 ACE910 的 I 期和 I/II 期实验研究的中期资料被发表, III 期临床试验正在进行中[22]。研究数据表明 ACE910 具有高皮下生物利用度、皮下注射、长半衰期等令人瞩目的特征, 它目前已被许可用于有或没有抑制剂的 HA 患者的出血预防[23]。近些年来, 基于抗凝药物的新型非因子替代疗法, 包括: 靶向抗凝血调节因子, 如组织因子途径抑制剂(TFPI)、抗凝血酶(AT)、活化蛋白 C(aPC), 其应用于有抑制剂的 HA 患者的有效性和安全性目前正在临床试验中。

4. 基因治疗

基因治疗是指通过修饰或者操纵基因的表达, 从而实现持续的内源性凝血因子的表达, 并且不干扰这些组织中细胞的功能完整性, 近些年来, 这一直是血友病治疗的热点研究方向[24]。血友病由于是单一基因突变所致, 故而非常适于进行基因治疗, 同时凝血因子的表达易于检测, 无需进行严格的调控, 即使治疗后的凝血因子活性较低也能有效降低出血率[25], 此外, 基因疗法的另一个优势是它有可能规避凝血因子替代疗法的许多缺点, 比如对生活质量的影 响、高治疗成本、抑制物以及小儿静脉通路的困难[26][27]。

迄今为止, HA 基因治疗的的临床试验主要集中在 AAV 介导的基因转移。AAV 适用于基因治疗的优点明显, 包括: 安全性高、相对较低的免疫原性、宿主应用范围广、具有不同的组织趋向性、体内表达时间较长等优点, 因此 AAV 是当前最有前景的 HA 的基因疗法载体[28]。首选靶器官是肝脏, 因为肝脏独特的生理特性有利于载体在体内高效转导, 促进凝血因子的全身分泌。目前, AAV 载体在体内基因传递方面取得了最大的临床成功[29]。2021 年 11 月, George 等[30]公布了血友病 A 基因治疗 I/II 临床试验(靶向肝脏的 rAAV 载体(SPK-8011))的随访结果, 这项研究包括 18 名 HA 患者, 在 12~100 周的随访时间里, 其中 2 例受试者因为存在针对 AAV 衣壳的细胞免疫, FVIII 未能长期表达, 其余 16 例受试者平均 FVIII 活性均为正常值, FVIII 的平均活性为 $(11 \pm 6.8)\%$, 达到保护性 FVIII 水平。

目前 HA 基因治疗仍有很多问题待解决, 包括病人选择标准、转基因表达的持久性和可变性以及长期安全性。此外, 需要加速建设血友病中心, 组织多学科团队来确保最佳的治疗和护理水平, 加强管理和监测接受基因疗法的病人。

5. 社区服务中心与家庭治疗

血友病综合关怀模式是全世界均在推行的一种血友病治疗模式, 是一组由多种专业医护人员组成医疗团队, 为 HA 患儿及家庭进行全面的 治疗、护理及生活辅导, 其中最主要的是专业治疗的指导, 还包括知识教育、家庭治疗、心理咨询、社会帮扶及长期的随访等。家庭治疗是一种通过培训, 使得 HA 患者、父母或其他家庭成员有足够的能 力, 在家里进行一般治疗和护理[31], 这种治疗方式对患者和家属来讲, 可以大大减少治疗费用、减轻家庭经济负担, 并且增强预防治疗的依从性, 最重要的是显著提高了生活质量, 对医院及社会来说, 减轻医疗系统的压力, 减少医疗资源的浪费, 同时也是对分级诊疗制度的贯彻和落实。自二十世纪七十年代开始, 欧美国家逐步推行血友病综合关怀模式, 目前, 欧美等发达国家的血友病综合关怀模式已经非常成熟和普及, 显著改善 HA 患者的健康状态, 住院率和失业率均下降[32]。然而, 由于自身经济状况、医疗资源及凝血因子供给的限制, 包括我国在内的众多发展中国家, 血友病综合关怀模式的建立及较发达国家明显滞后。一份 2017 年在欧洲进行的研究表明: 76%~100%的 HA 患者(包括成人)进行家庭治疗; 儿童 HA 患者 90%进行家庭治疗[33]。我国北京和成都的两所儿童医院, 2016 年的一项调查结果显示, 只有 44.0%的 HA 患儿接受了家庭治疗[34]。

在我国进一步深化医疗卫生体制改革, 分级诊疗制度逐步加强实施的背景下, 目前, 社区卫生服务中心已经成为城市基本公共卫生服务的主体[35]。2012 年, 国家卫生与计划生育委员会下发的《卫生部办公厅关于做好血友病医疗服务工作的通知》, 通知要求全面建设血友病的分级诊疗体系, 从而提高血友病筛查率、诊断和常规治疗的能力, 其中明确规定了基层的医疗机构在血友病防治工作中所处的地位, 确保血友病综合关怀模式在基层落实。我国的社区卫生服务中心功能和国外血友病治疗中心有 3 项工作内容基本一致的, 即: 以家庭为中心, 社区提供辅助, 向患者及家属提供并指导实施简易家庭护理; 提高偏远区 HA 患者登记人数; 提供健康卫生教育及各种延伸服务[36]。

我国可以建立以家庭治疗为主, 并辅以社区卫生服务的中国特色的血友病综合关怀模式。社区卫生服务中心可以协助登记血友病患者信息并上报、提供用药渠道、提供注射服务、普及注射技能和护理知识、提供心理健康指导, 并对于病情严重的血友病患者, 可为其提供基础的止血处理并转诊。

6. 总结及展望

血友病 A 作为一种遗传性疾病, 治疗伴随终身, 现国家对儿童血友病的预防治疗已纳入医保报销目录, 减轻家庭经济负担, 而部分国产重组凝血因子产品的上市, 亦使经济负担减少, 且抑制物的存在不再成为凝血因子替代治疗的障碍。另外, emicizumab、非凝血因子药物的新型疗法, 囊括有抑制剂与无抑制剂的患者, 其半衰期长, 可使注射次数减少, 以应对预防治疗及维持注射的重负。血友病 B 基因治疗目前正在临床研究中, 取得可喜成果, 2022 年 12 月美国 FDA 宣布批准首个 B 型血友病基因治疗药物 Hemgenix 上市, 而 A 型血友病基因治疗药物仍在进行 III 期临床试验, 此外, 实施分级诊疗制度, 并结合社区服务中心结合家庭治疗会的全程关怀, 可以使血友病患者及其家属的治疗更加便捷且能够追求较高生活质量。虽然本文概述了各种治疗疗法的疗效以及新疗法有望彻底改变血友病管理未来, 但传统的凝血因子替代疗法仍为最为普遍的治疗方式, 而新疗法也需要与我国实际相结合, 才可推行, 目前的发展仍有待更多的实践与研究。

参考文献

- [1] Mannucci, P.M. and Tuddenham, E.G.D. (2001) The Hemophilias—From Royal Genes to Gene Therapy. *New England Journal of Medicine*, **344**, 1773-1779. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106073442307>
- [2] 杨仁池. 中国血友病管理指南(2021 年版) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- [3] 程彦, 房云海, 张心声. 血友病救助体系的现状和探讨[J]. 罕见病研究, 2022, 1(4): 375-379.
- [4] 温红, 郭碧赞. 长期小剂量凝血因子 VIII 预防重度血友病 A 患儿关节出血的疗效与相关因素分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(1): 35-38.
- [5] Acharya, S.S. (2016) Advances in Hemophilia and the Role of Current and Emerging Prophylaxis. *The American Journal of Managed Care*, **22**, 116-125.
- [6] Nilsson, I.M., Berntorp, E., Löfqvist, T. and Pettersson, H. (1992) Twenty-Five Years' Experience of Prophylactic Treatment in Severe Haemophilia A and B. *Journal of Internal Medicine*, **232**, 25-32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00546.x>
- [7] Manco-Johnson, M.J., Abshire, T.C., Shapiro, A.D., et al. (2007) Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *New England Journal of Medicine*, **357**, 535-544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067659>
- [8] Gringeri, A., Lundin, B., Von Mackensen, S., Mantovani, L., Mannucci, P.M. and ESPRIT Study Group (2011) A Randomized Clinical Trial of Prophylaxis in Children with Hemophilia A (The Esprit Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **9**, 700-710. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x>
- [9] Berntorp, E. (2013) History of Prophylaxis. *Haemophilia*, **19**, 163-165. <https://doi.org/10.1111/hae.12100>
- [10] 吴润晖. 中国儿童血友病专家指导意见(2017 年) [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(1): 11-15.
- [11] 王梦媛, 姚敏, 万丹丹, 等. 187 例血友病患儿关节状况与生活质量分析[J]. 浙江医学, 2017, 39(9): 736-739.
- [12] 黄昆, 陈振萍, 吴润晖. 影响血友病 A 患者 FVIII 药代动力学参数的相关因素[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(5): 897-900.
- [13] Collins, P.W., Fischer, K., Morfini, M., et al. (2011) Implications of Coagulation Factor VIII and IX Pharmacokinetics in the Prophylactic Treatment of Haemophilia. *Haemophilia*, **17**, 2-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x>
- [14] Peters, R. and Harris, T. (2018) Advances and Innovations in Haemophilia Treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 493-508. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.70>
- [15] Pipe, S.W., Montgomery, R.R., Pratt, K.P., Lenting, P.J. and Lillicrap, D. (2016) Life in the Shadow of a Dominant Partner: The FVIII-VWF Association and Its Clinical Implications for Hemophilia A. *Blood*, **128**, 2007-2016.

- <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-713289>
- [16] Pestel, S., Beltz, H.W., Claar, P., *et al.* (2020) FVIII Half-Life Extension by Coadministration of a D'D3 Albumin Fusion Protein in Mice, Rabbits, Rats, and Monkeys. *Blood Advances*, **4**, 1870-1880. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000999>
- [17] Peyvandi, F., Garagiola, I. and Young, G. (2016) The Past and Future of Haemophilia: Diagnosis, Treatments, and Its Complications. *Lancet*, **388**, 187-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
- [18] 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(5): 364-370.
- [19] Benson, G., Auerswald, G., Elezović, I., *et al.* (2012) Immune Tolerance Induction in Patients with Severe Hemophilia with Inhibitors: Expert Panel Views and Recommendations for Clinical Practice. *European Journal of Haematology*, **88**, 371-379. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2012.01754.x>
- [20] Escuriola Ettingshausen, C. and Sidonio Jr., R.F. (2021) Design of an International Investigator-Initiated Study on Modern Treatment of Inhibitor-Positive Patients with Haemophilia a (Motivate). *Therapeutic Advances in Hematology*, **12**, Article ID: 20406207211032452. <https://doi.org/10.1177/20406207211032452>
- [21] Hay, C.R. and DiMichele, D.M. (2012) The Principal Results of the International Immune Tolerance Study: A Randomized Dose Comparison. *Blood*, **119**, 1335-1344. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132>
- [22] Shima, M., Hanabusa, H., Taki, M., *et al.* (2017) Long-Term Safety and Prophylactic Efficacy of Once-Weekly Subcutaneous Administration of ACE910 in Japanese Hemophilia A Patients with and without FVIII Inhibitors: Interim Results of the Extension Study of a Phase 1 Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, AS017.
- [23] Nogami, K. (2016) [A Bispecific Antibody Mimicking Factor VIII in Hemophilia a Therapy]. *Rinsho Ketsueki*, **57**, 709-714. (In Japanese)
- [24] Dunbar, C.E., High, K.A., Joung, J.K., *et al.* (2018) Gene Therapy Comes of Age. *Science*, **359**, eaan4672. <https://doi.org/10.1126/science.aan4672>
- [25] Poisson, J., Lemoine, S., Boulanger, C., *et al.* (2017) Liver Sinusoidal Endothelial Cells: Physiology and Role in Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, **66**, 212-227. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.009>
- [26] Dimichele, D., Miller, F.G. and Fins, J.J. (2003) Gene Therapy Ethics and Haemophilia: An Inevitable Therapeutic Future? *Haemophilia*, **9**, 145-152. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00725.x>
- [27] UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Working Party (2004) Gene Therapy Trials in the UK: Is Haemophilia a Suitable 'Model'? *Clinical Medicine Journal*, **4**, 54-56. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.4-1-54>
- [28] Shirley, J.L., de Jong, Y.P., Terhorst, C. and Herzog, R.W. (2020) Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors. *Molecular Therapy*, **28**, 709-722. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.001>
- [29] Colella, P., Ronzitti, G. and Mingozzi, F. (2018) Emerging Issues in AAV-Mediated *in Vivo* Gene Therapy. *Methods & Clinical Development*, **8**, 87-104. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.11.007>
- [30] George, L.A., Monahan, P.E., Eyster, M.E., *et al.* (2021) Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1961-1973. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104205>
- [31] 刘国青, 王海红, 吴润晖, 等. 血友病的家庭治疗[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(5): 326-327, 333.
- [32] Smith, P.S. and Levine, P.H. (1984) The Benefits of Comprehensive Care of Hemophilia: A Five-Year Study of Outcomes. *American Journal of Public Health*, **74**, 616-617. <https://doi.org/10.2105/AJPH.74.6.616>
- [33] Mahony, B.O., Savini, L., Hara, J.O. and Bok, A. (2017) Haemophilia Care in Europe—A Survey of 37 Countries. *Haemophilia*, **14**, 216-224. <https://doi.org/10.1111/hae.13263>
- [34] 吴心怡, 王旭梅, 甄英姿, 王春立, 张娴. 儿童血友病家庭治疗开展现状调查[J]. 护理研究, 2016, 30(33): 4192-4195.
- [35] 孟莎, 刘民. 将艾滋病/性病预防服务纳入城市社区卫生服务案例研究[J]. 中国全科医学, 2009, 12(11): 1037-1038.
- [36] Evatt, B.L., Black, C., Batorova, A., Street, A. and Srivastava, A. (2004) Comprehensive Care for Haemophilia around the World. *Haemophilia*, **10**, 9-13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.01010.x>