

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.18.009

血友病性关节炎预防治疗效果的超声评估*

王艺桦 李 宁 刘 洁 孟 健 李鑫淼 张树华[△]

(华北理工大学附属医院超声科 河北 唐山 063000)

摘要 目的:利用常规超声、能量多普勒(PDI)、超微血流成像(SMI)技术观察血友病 A 患者的关节病变情况,评价不同治疗方案的血友病患者预防治疗效果。**方法:**收集于华北理工大学附属医院就诊的重型血友病 A 患者,根据治疗方案的不同分为药代动力学(Pharmacokinetics, PK)指导个体化预防治疗组(A组)、标准剂量预防治疗组(B组)、低剂量预防治疗组(C组)、按需替代治疗组(D组)。分析比较各组间中国血友病早期关节病变超声评分(Haemophilic Early Arthropathy Detection with UltraSound in China, HEAD-US-C)评分及年化关节出血率(Annual joint bleeding rates, AJBR)变化情况。**结果:**随着治疗时间延长, A组、B组及C组 HEAD-US-C 评分有所下降, A组下降程度较 B组和C组明显, D组有所上升;四组患者 AJBR 有所增加, D组差值变化较其他三组明显, A组差值变化幅度最低。HEAD-US-C 评分与 AJBR 具有相关性。**结论:**预防治疗可减缓血友病患者的关节病变加重,有效缓解关节炎症及减少出血次数, PK 指导个体化预防治疗效果优于其他预防治疗及按需替代治疗, 关节 HEAD-US-C 评分可以对关节进行评估, 对于评价血友病治疗效果具有一定的应用价值, 为临床诊疗提供影像学依据。

关键词:血友病性关节炎; 超声 HEAD-US-C 评分; 超微血流成像技术; 药代动力学; 预防治疗

中图分类号:R554.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)18-3452-04

Ultrasonic Evaluation of the Preventive Effect of Hemophilic Arthropathy*

WANG Yi-hua, LI Ning, LIU Jie, MENG Jian, LI Xin-miao, ZHANG Shu-hua[△]

(Department of Ultrasound, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the joint lesions in patients with hemophilia A using conventional ultrasound, power Doppler imaging (PDI), and super-micro flow imaging (SMI) techniques, and evaluate the preventive treatment efficacy of different treatment regimens in hemophilia patients. **Methods:** Severe hemophilia A patients who were admitted to North China University of Science and Technology Affiliated Hospital were collected and divided into four groups according to different treatment regimens: Pharmacokinetics (PK) guided individualized preventive treatment group (group A), standard dose preventive treatment group (group B), low dose preventive treatment group (group C), and on-demand replacement treatment group (group D). Haemophilic Early Arthropathy Detection with UltraSound in China (HEAD-US-C) and annual joint bleeding rates (AJBR) were analyzed and compared among the groups. **Results:** As the treatment time increased, the HEAD-US-C scores in group A, B, and C decreased, with a more significant decrease in group A than group B and C, while there was an increase in group D. The AJBR in all four groups increased, with a more significant change in group D than the other three groups, and the change in group A was the lowest. There was a correlation between HEAD-US-C score and AJBR. **Conclusion:** Preventive treatment can slow down the progression of joint lesions in hemophilia patients, effectively alleviate joint inflammation and reduce bleeding times. PK guided individualized preventive treatment is superior to other preventive treatments and on-demand replacement treatment. The HEAD-US-C can be used to assess joints, which has certain application value for evaluating the therapeutic effect of hemophilia, providing imaging evidence for clinical diagnosis and treatment.

Key words: Hemophilic osteoarthropathy; Haemophilic Early Arthropathy Detection with UltraSound in China; Microvascular imaging techniques; Pharmacokinetics; Prophylaxis treatment

Chinese Library Classification(CLC): R554.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)18-3452-04

前言

血友病是一类因缺乏凝血因子而导致自发性出血的血液疾病,根据患者自身体内凝血因子浓度分为轻型、中间型及重型^[1]。关节出血是血友病患者最常见的并发症之一,长期反复关

节出血可引起滑膜增生、软骨损伤、骨皮质破坏等病变,称为血友病性关节炎,临床中多采用凝血因子替代治疗缓解或延缓关节病变,其中预防治疗方案被临床更为推荐^[2]。李军等在 HEAD-US 评分的基础上增加了关节积液、滑膜血流等分项目,制定了 HEAD-US-C 评分,对关节的检查评估更加全面,尤其

* 基金项目:河北省卫生健康委 2023 年度医学科学研究课题(20231249)

作者简介:王艺桦(1990-),女,主治医师,硕士研究生,研究方向:超声医学, E-mail: 15732571611@163.com

△ 通讯作者:张树华, E-mail: shuhuzhang333@126.com

(收稿日期:2024-03-26 接受日期:2024-04-22)

是急性期血友病关节病的疾病活动性评估^[3]。临床中多使用能量多普勒 (Power doppler imaging, PDI) 观察组织血流情况, 超微血管成像 (superb microvascular imaging, SMI) 作为一种新的血流成像技术, 对较低流速的微血管具有较强的成像能力。本研究利用常规超声、PDI 及 SMI 技术观察血友病 A 患者的关节病变情况, 评价不同治疗方案的血友病患者预防治疗效果。

1 研究资料

1.1 研究对象

收集 2020 年 11 月~2023 年 7 月就诊于华北理工大学附属医院的重型血友病患者, 根据治疗方案的不同分为 PK 指导个体化预防治疗组 (A 组), 15 例 (90 个关节); 标准剂量预防治疗组 (B 组), 12 例 (72 个关节); 低剂量预防治疗组 (C 组), 11 例 (66 个关节); 按需替代治疗组 (D 组), 9 例 (54 个关节)。每位患者检查双侧膝、踝及肘关节, 记录关节情况, 每三个月复查一次, 共复查 2 次, 记录出血或疼痛的关节数。

纳入标准: 1) 经实验室检验确诊为重型血友病 A 型 (FVIII: C < 1%); 2) 膝关节、肘关节、踝关节任何一个部位有出血史; 3) 能定期随访并获得临床数据。排除标准: 1) 患有除血友病外其他可能影响关节病变的疾病 (如风湿性关节炎、痛风、红斑狼疮、严重的关节外伤等); 2) 先天性关节病变或畸形; 3) 未能坚持治疗者; 4) 随访期行关节或滑膜手术者。

本研究经本院伦理委员会审核通过, 所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 应用东芝 Aplio i800 彩色多普勒超声诊断仪, 选择 5-18 MHz 高频线阵探头。

1.2.2 检查方法 (1) 应用常规超声对病患的双侧膝、踝、肘关节进行扫查, 并在二维模式下观察有无滑膜增厚, 记录关节滑膜厚度; (2) 分别使用 PDI 或 SMI 模式, 将彩色增益调节至适当水平, 于同一层面检查增厚滑膜血流并记录分布情况。所有数据均测量 3 次后取平均值。

1.2.3 评分标准 根据 HEAD-US-C 评分量表标准^[4]对血友病患者关节综合情况进行评分。

1.2.4 临床出血表型 计算年关节出血率 (Annual joint bleeding rates, AJBR), 即时间标化的关节出血事件, 其中包括膝关节、踝关节和肘关节等。根据 6 个月观察期统计年关节出血率: $AJBR = \text{关节出血次数} / (\text{评估期天数} / 365.25)$ 。

1.3 统计学分析

利用 SPSS 22.0 软件进行数据进行统计分析, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) 表示。一般资料比较采用方差分析, 多组患者在不同观测时点比较采用两因素多水平重复测量分析法, 同组中不同观测时点关节超声评分的差异采用单因素重复测量方差分析, 采用 spearman 相关性检验进行相关性分析, 检验水准 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

47 名患者中年龄、首次出血年龄、体质指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 体重比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 不同治疗方案血友病 A 患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of hemophilia A patients with different treatment regimens

Groups	n	Age	Age of initial bleeding	Weight	BMI
Group A	15	25.33±16.92	2.12±0.79	70.00(66.50,75.00)	21.91(21.45,24.39)
Group B	12	17.00±15.04	2.06±0.70	52.50(30.00,71.75)	20.64(15.52,22.61)
Group C	11	17.91±18.47	2.40±0.97	30.00(17.50,66.00)	16.00(15.00,22.09)
Group D	9	16.33±17.01	2.00±0.66	55.00(16.00,75.00)	16.98(15.41,26.69)
F		0.821	0.546	3.509	2.537
P		0.489	0.653	0.023	0.069

2.2 关节 HEAD-US-C 评分分析

在 3 个不同观测点关节 HEAD-US-C 评分比较差异有统计学意义 ($F=7.939, P=0.002$)。四组患者关节 HEAD-US-C 评分在不同分组及不同观测时点有交互作用 ($F=4.791, P=0.001$), 表明在不同治疗方案下, 关节 HEAD-US-C 评分随着时间的推移变化幅度不同。同一组内不同观测时间 HEAD-US-C 评分差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 随着治疗时间延长, A 组、B 组及 C 组总评分有所下降, A 组下降程度较 B 组和 C 组明显, D 组有所上升。T1 及 T2 时, 四组间患者总评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(见表 2、见图 1) 结果表明 PK 指导个体化预防治疗组治疗效果优于标准预防治疗组、低剂量预防治疗组及按需治疗组。

2.3 年关节出血率分析

在 3 个不同观测点关节 AJBR 比较差异有统计学意义 ($F=29.659, P < 0.001$)。四组患者关节 HEAD-US-C 评分在不同分组及不同观测时点有交互作用 ($F=2.477, P=0.040$), 表明在不同治疗方案下, AJBR 随着时间的推移变化幅度不同。同一组内不同观测时间 AJBR 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 随着治疗时间延长, 四组患者 AJBR 有所增加, D 组差值变化较其他三组明显, A 组差值变化幅度最低。T1、T2 及 T3 时, 四组间患者 AJBR 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(见表 3、见图 2)。结果表明 PK 指导个体化预防治疗组患者出血次数少于标准预防治疗组、低剂量预防治疗组及按需治疗组。

表 2 不同治疗方案血友病 A 患者在不同观测时点 HEAD-US-C 评分变化

Table 2 Changes in HEAD-US-C scores of hemophilia A patients with different treatment regimens at different observation points

Groups	n	T1	T2	T3	F	P
Group A	90	3.00(0.00, 8.00)	2.00(0.00, 7.25)	2.00(0.00, 7.25)	5.097	0.018
Group B	72	2.00(0.00, 7.00)	1.50(0.00, 7.00)	1.00(0.00, 7.00)	7.878	0.002
Group C	66	0.00(0.00, 3.00)	0.00(0.00, 2.00)	0.00(0.00, 2.00)	4.302	0.033
Group D	54	0.00(0.00, 4.25)	0.00(0.00, 5.00)	0.00(0.00, 5.00)	10.017	<0.001
F		3.451	2.670	2.201		
P		0.017	0.048	0.088		

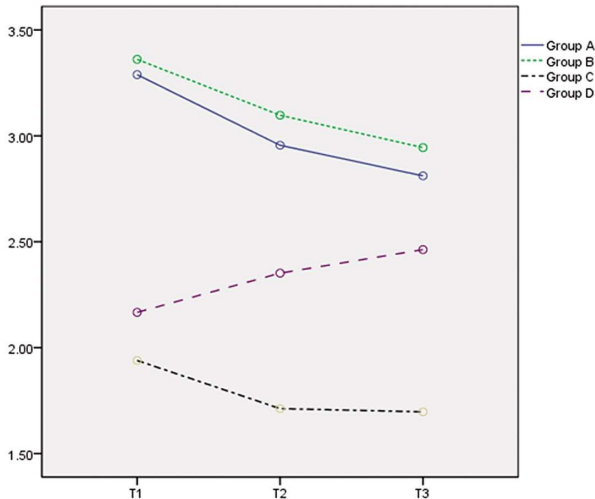


图 1 不同治疗方案下,不同观测时点 HEAD-US-C 评分变化

Fig. 1 Changes in HEAD-US-C scores at different observation points under different treatment regimens

2.4 关节 HEAD-US-C 评分与年关节出血率相关性分析

利用 Spearman 相关性检验比较分析 HEAD-US-C 评分与 AJBR 的相关性, 结果分析 HEAD-US-C 评分与 AJBR 具有低度正相关关系 ($P < 0.05$), 关节 HEAD-US-C 评分可以评价血友病治疗效果。

3 讨论

血友病性关节炎是血友病患者常见的并发症, 在临床中主要表现为关节出血引起的红肿疼痛、活动不适等, 严重病变可引起关节畸形, 甚至出现活动障碍^[4], 病理表现为关节出血、滑膜增生、软骨及骨皮质的破坏等^[5]。临床多采用凝血因子替代治疗缓解病情, 其中预防治疗方案通过人为定时补充凝血因子来预防或缓解关节出血, 这种方案被临床广泛推荐^[1]。影像学检查广泛应用前, 关节出血次数的变化是观察关节状态变化最直观的指标之一, 后来国际上推荐超声作为首选的随诊复查的影像学检查^[6,7]。SMI 技术通过杂波抑制技术提取低速、微小的血流信号, 并利用高帧速率得到彩色叠加图像或单色血流图像, 具有更好的显像能力^[8], 且此技术属于无创检查, 更易被患儿及其家属接受。HEAD-US-C 评分在 HEAD-US 评分的基础上增加了关节渗出及滑膜血流信号评估, 对关节的检查评估更加全面, 尤其是急性期血友病关节炎的疾病活动性评估, 便于血友病患者关节病变的随访观察^[9]。

预防治疗一直是血友病患者的首选治疗方法^[10,11], 但由于患者年龄、体重、血型、抑制物等个体的差异性, 最佳的用药剂量和频率也有所不同^[12,13]。本研究分析比较各组间 HEAD-US-C 评分情况, 结果显示随着治疗时间延长, 三组行预防治疗患者 HEAD-US-C 评分有所下降, 其中 PK 指导个体化预防治疗组

表 3 不同治疗方案血友病 A 患者在不同观测时点 AJBR 变化

Table 3 Changes in AJBR of hemophilia A patients with different treatment regimens at different observation points

Groups	n	T1	T2	T3	F	P
Group A	90	2.19±0.69	2.24±0.79	2.27±0.81	74.388	<0.001
Group B	72	2.42±0.85	2.54±1.07	2.61±1.25	75.396	<0.001
Group C	66	2.37±0.84	2.46±1.11	2.57±1.40	18.308	<0.001
Group D	54	2.83±1.05	0.07±1.05	3.20±1.61	13.141	<0.001
F		6.606	6.607	6.293		
P		<0.001	<0.001	<0.001		

表 4 关节 HEAD-US-C 总评分与 ATJBR 的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between total joint HEAD-US-C score and ATJBR

	T1	T2	T3
r	0.314	0.394	0.407
P	<0.001	<0.001	<0.001

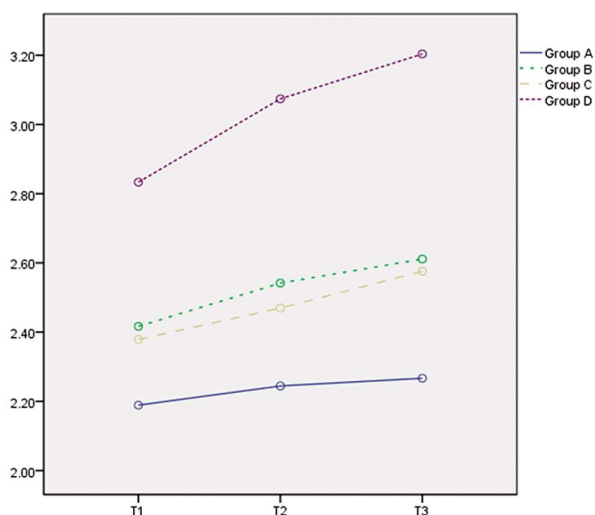


图 2 不同治疗方案下,不同观测时点 AJBR 变化

Fig. 2 Changes in AJBR at different observation points under different treatment regimens

评分变化更为明显,按需治疗组评分有所增加。采用不同治疗方案的血友病患者在观察期 AJBR 均有所增加,按需治疗组变化较预防治疗组明显,PK 指导个体化预防治疗组变化程度较小。表明预防治疗可减缓不同年龄的血友病患者的关节病变,有效缓解关节炎症及减少出血次数,且 PK 指导个体化预防治疗效果优于其他预防治疗及按需替代治疗,与其他研究结果一致^[14]。有研究显示血友病患者每次关节出血都会增加血友病患者的关节损伤,预防治疗可以有效减少患者关节损害,延缓关节畸形,提升患者生活质量^[15]。但即使采用标准预防治疗方案部分患者仍会有半衰期短、输液频率不足等导致关节出血的情况,PK 指导个体化预防治疗可以依据患者自身情况调整其所需的凝血因子水平^[16],准确计算输注量及输注频率,减少关节出血次数,提升患者生活质量^[17]。血友病性关节病变的影像学检查方法包括 X 线、CT、超声和磁共振检查^[18],X 线及 CT 对骨等致密组织成像良好,对软组织如滑膜、积液的显像效果差,且存在辐射,较少应用这两种检查于血友病骨关节病早期病变的检查中。磁共振检查被认为是血友病性骨关节病诊断的金标准^[19],但存在检查时间较长、需要制动、婴幼儿配合困难等情况^[20,21]。超声检查较其他影像学检查评估具有实时、简便、有效、经济等特点^[22],能够观察患者关节渗出、滑膜、软骨及软骨下骨的超声表现,通过 HEAD-US-C 评分可以协助临床评估血友病患者治疗前后关节炎症及出血变化情况^[23]。本研究显示不同治疗方案中不同观测时期血友病患者的 HEAD-US-C 评分与 AJBR 均具有相关性,表明 HEAD-US-C 评分能够为临床血友病性关节病评估提供可靠的诊断依据,与其他研究结果相一致^[9]。HEAD-US-C 评分与磁共振检查结果具有良好的一致性^[24],HEAD-US-C 评分中滑膜厚度、滑膜血流及骨软骨表现在临床分型评估中更具有临床意义^[25]。本研究为单中心研究,样本量较少,随访时间较短,需要加大样本量及追踪观察时间,进一步探讨血友病性关节病中长期超声评估变化情况。

综上所述,预防治疗可减缓血友病患者的关节病变加重,

有效缓解关节炎症及减少出血次数,药代动力学指导个体化预防治疗效果优于其他预防治疗及按需替代治疗,关节 HEAD-US-C 评分可以对关节进行评估,对于评价血友病治疗效果具有一定的应用价值,为临床诊疗提供影像学依据。

参考文献(References)

- [1] 吴润晖. 儿童血友病家庭治疗专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(12): 881-889.
- [2] 孙浩, 吴润晖. 儿童血友病 B 的治疗进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(03): 213-217.
- [3] 李军, 郭新娟, 丁小玲, 等. 血友病性关节病 HEAD-US 半定量超声评估量表的临床应用及优化探索 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(2): 132-136.
- [4] 陈丽霞, 张抒扬, 刘淑芬. 中国血友病骨骼肌肉并发症康复评估与治疗专家共识[J]. 罕见病研究, 2022, 1(04): 420-427.
- [5] 徐圆, 薛峰, 杨仁池. 获得性血友病 A 的诊疗新进展[J]. 血栓与止血学, 2023, 29(05): 216-222.
- [6] Plut Domen, Kotnik Barbara Faganel, Zupan Irena Preložnik, et al. Diagnostic accuracy of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US): a comparative magnetic resonance imaging (MRI) study[J]. Radiol Oncol, 2019, 53(2): 178-186.
- [7] Leuci A, Dargaud Y. Blood-Induced Arthropathy: A Major Disabling Complication of Haemophilia[J]. J Clin Med, 2023, 13(1): 225.
- [8] Collaku E, Simonini R, Balbi M, et al. Superb Microvascular Imaging (SMI) Compared with Color Doppler Ultrasound for the Assessment of Hepatic Artery in Pediatric Liver Transplants: A Feasibility Study [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(6): 1476.
- [9] 李军, 刘葳, 郭新娟, 等. HEAD-US-C 超声评估量表对中间型/重型血友病 A 患者按需和预防替代治疗关节损伤评价[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 817-821.
- [10] 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.
- [11] 王玉洁, 王华芳, 彭轩, 等. 血友病的综合康复治疗 -- 附 67 例病例回顾性分析[J]. 中国康复, 2023, 38(09): 559-562.
- [12] 林传明, 黄走方, 辛柳燕, 等. 重组人凝血因子 VIII 在重型血友病 A 患者中的药代动力学研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(06): 787-1790.
- [13] 周春明, 黄美欢, 陈怡静, 等. 长期预防治疗的血友病儿童关节健康功能状况及其影响因素分析 [J]. 安徽医药, 2023, 27(10): 1965-1969.
- [14] 华宝来, 肖娟, 赵永强. 使用药代动力学管理工具 myPKFiT 预测中国血友病 A 患者凝血因子 VIII 活性 [J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(02): 200-205.
- [15] 王稳, 胡群. 血友病患者关节评估及治疗的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(05): 456-460.
- [16] 陈振萍, 刘葳, 蔡力生, 等. 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(04): 428-434.
- [17] 冉立, 黎承平. 药代动力学与血友病的个体化预防治疗[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(03): 707-712.
- [18] 方云梅, 郭玉林, 秦婷, 等. 血友病性关节超声评估量表评分与其临床功能评分的相关性研究 [J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(07): 510-514.

- [18] Liu Z, Lu Y, Zhong K, et al. The associations between endocrine disrupting chemicals and markers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 234(11): 113382.
- [19] Wang X, Wang LL, Tian YK, et al. Association between exposures to phthalate metabolites and preterm birth and spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Toxicol*, 2022, 113(5): 1-9.
- [20] da Costa JM, Kato LS, Galvan D, et al. Occurrence of phthalates in different food matrices: A systematic review of the main sources of contamination and potential risks [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2023, 22(3): 2043-2080.
- [21] Methods In Medicine CAM. Retracted: A Clinical Diagnostic Value Analysis of Serum CA125, CA199, and HE4 in Women with Early Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2023, 10(1): 9847176.
- [22] Skulimowski A, Durczyński A, Strzelczyk J, et al. Comparison of clinical usefulness of serum Ca125 and CA19-9 in pancreatic adenocarcinoma diagnosis: meta-analysis and systematic review of literature[J]. *Biomarkers*, 2021, 26(4): 287-295.
- [23] Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Mortality impact, risks, and benefits of general population screening for ovarian cancer: the UKCTOCS randomised controlled trial[J]. *Health Technol Assess*, 2023, 11(2): 1-81.
- [24] Bao W, Baecker A, Song Y, et al. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review [J]. *Metabolism*, 2015, 64(6): 756-764.
- [25] Milanetto AC, Tonello AS, Valotto G, et al. Simple mucinous cyst: another potential cancer precursor in the pancreas? Case report with molecular characterization and systematic review of the literature[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(1): 179-189.
- [26] Greff D, Juhász AE, Váncsa S, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 10.
- [27] Lu DH, Zhou SY, Xu LZ. Association between hormone replacement therapy and sex hormones in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(11): 5264-5279.
- [28] Diaz-Arocutipá C, Saucedo-Chinchay J, Mamas MA. Prognostic role of CA-125 in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(10): 1129-1136.

(上接第 3455 页)

- [19] 李娃娃, 王静, 葛英辉. 血友病性关节炎磁共振新技术进展 [J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(13): 142-145.
- [20] 李洁, 叶靖, 胡晓华, 等. 磁敏感加权成像技术对血友病膝关节出血的临床价值研究[J]. *中国医学装备*, 2023, 20(07): 58-61.
- [21] Sakalli H El Bayed, Matrane W, Hamzaoui Z El, et al. Acquired Hemophilia A: Three Cases and Review of the Literature [J]. *Clinical laboratory*, 2019, 65(9).
- [22] 杨胜, 金梅, 李晓静, 等. 超声在血友病肌骨系统病变中的应用价值[J]. *四川医学*, 2022, 43(06): 607-610.
- [23] 郭新娟, 丁小玲, 李东爽, 等. 血友病性关节炎超声评估操作指引 [J]. *罕见病研究*, 2022, 1(04): 449-455.
- [24] Fang Y, Sun R, Chang J, et al. Diagnostic Value of the HEAD-US-C Scale for the Knees of Severe Hemophilia A Patients[J]. *J Ultrasound Med*, 2024, 43(2): 347-353.
- [25] 张立欣, 胡小丽, 赵丽娜, 等. HEAD-US-C 对血友病 A 患者临床分型的评估意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(10): 1226-1231.