doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506113

论著·临床研究

减低剂量艾美赛珠单抗在婴儿重型血友病A患者中的有效性与安全性评估：单中心真实世界研究

周桂池[1,7]　李倩[1,7]　彭冬[2,7]　付笑迎[2,7]　邓雅爽[1,7]　王春艳[1,7]　何学智[3,7]　周春明[4,7]　宋萍[5,7]
朱理想[6,7]　刘四喜[1,7]　王缨[1,7]

（深圳市儿童医院　1.血液肿瘤科；2.医学检验科；3.超声科；4.康复医学科；5.急诊科；6.药剂科，
7.血友病诊疗中心，广东深圳　518038）

［摘要］**目的**　探讨1岁以下重型血友病A（hemophilia A, HA）患儿接受减低剂量艾美赛珠单抗（emicizumab, EMI）治疗的有效性和安全性。**方法**　回顾性收集2022年7月—2025年6月于深圳市儿童医院血液肿瘤科接受减低剂量EMI治疗的11例年龄≤12个月的重型HA患儿资料，对其治疗的有效性及安全性进行统计分析。**结果**　11例患儿开始使用EMI的中位年龄（范围）为7.9（4.2~11.2）个月，EMI的中位负荷剂量（最初4周的剂量）（范围）和中位维持剂量（范围）分别为6.2（2.8~12.6）mg/（kg·4周）和3.1（2.0~4.8）mg/（kg·4周）。EMI预防治疗的中位时长（范围）为15.8（1.7~36.0）个月。治疗后出血指标：年化出血率、自发性年化出血率及年化治疗出血率的中位数（范围）分别为0.5（0~6.2）、0（0~0.5）和0（0~3.0），均较治疗前降低，其中自发性年化出血率在治疗前后的差异具有统计学意义（P<0.05）。64%（7/11）的患儿未发生需治疗的出血事件，所有患儿均无EMI相关不良事件。**结论**　减低剂量EMI用于婴儿血友病A患者预防治疗可以有效控制出血，治疗效果显著，安全性好。　［中国当代儿科杂志，2026，28（5）：580-585］

［关键词］血友病A；艾美赛珠单抗；有效性；安全性；婴儿

Evaluation of the efficacy and safety of reduced-dose emicizumab in infants with severe hemophilia A: a single-center real-world study

ZHOU Gui-Chi, LI Qian, PENG Dong, FU Xiao-Ying, DENG Ya-Shuang, WANG Chun-Yan, HE Xue-Zhi, ZHOU Chun-Ming, SONG Ping, ZHU Li-Xiang, LIU Si-Xi, WANG Ying. Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, China (Wang Y, Email: 18938690228@163.com)

Abstract: Objective　To investigate the efficacy and safety of reduced-dose emicizumab (EMI) prophylaxis in infants under one year of age with severe hemophilia A (HA). **Methods**　Medical records of 11 infants aged ≤12 months with severe HA who received reduced-dose EMI in the Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, from July 2022 to June 2025 were retrospectively reviewed. Efficacy and safety were analyzed statistically. **Results**　The median age at EMI initiation was 7.9 months (range 4.2-11.2 months). The median loading dose (first 4 weeks) and median maintenance dose were 6.2 mg/kg per 4 weeks (range 2.8-12.6 mg/kg per 4 weeks) and 3.1 mg/kg per 4 weeks (range 2.0-4.8 mg/kg per 4 weeks), respectively. The median duration of EMI prophylaxis was 15.8 months (range 1.7-36.0 months). After treatment, the median (range) annualized bleeding rate, spontaneous annualized bleeding rate, and annualized treated bleeding rate were 0.5 (0-6.2), 0 (0-0.5), and 0 (0-3.0), respectively. All decreased compared with pre-treatment, and the reduction in spontaneous annualized bleeding rate was statistically significant (P<0.05). Overall, 64% (7/11) of patients experienced no bleeding events requiring treatment. No EMI-related adverse events were observed. **Conclusions**　Reduced-dose EMI prophylaxis effectively controls bleeding in infants with hemophilia A and

［收稿日期］2025-06-23；［接受日期］2026-03-23
［基金项目］深圳市医疗卫生“三名工程”（SZSM 202211033）；广东省高水平临床重点专科（SZGSP012）；重大疾病多中心临床研究项目（LCYJ2022067）。
［作者简介］周桂池，男，硕士研究生，主治医师。
［通信作者］王缨，女，主任医师。Email：18938690228@163.com。

shows good safety.
[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(5): 580-585]
Key words: Hemophilia A; Emicizumab; Efficacy; Safety; Infant

血友病 A（hemophilia A, HA）是一种罕见的 X-连锁隐性遗传性疾病，其特征是缺乏凝血因子Ⅷ（coagulation factor Ⅷ, FⅧ），患者会自发或因创伤而出现软组织、黏膜、颅内和关节/肌肉出血。根据 FⅧ活性水平，HA 分为轻型（FⅧ>5%~40%）、中间型（FⅧ≥1%~5%）和重型（FⅧ<1%），其中重型 HA 通常与儿童早期的高出血频率相关。在儿童中，这种在生命早期发生的出血可能导致关节病变和残疾[1-2]。此外，未接受预防治疗的患有 HA 的婴儿发生危及生命的颅内出血的风险比没有血友病的婴儿高 33 倍，有可能发生严重的长期后遗症[3-4]。

HA 治疗目前常用的是重组人 FⅧ替代治疗，建议通过每周 2~4 次 FⅧ输注预防出血，以最大限度地降低关节出血的发生率和颅内出血的破坏性影响[3]。患儿通常需要使用留置静脉导管，潜在风险包括感染和血栓形成，重复输注 FⅧ可能导致约 30% 的重型 HA 患者出现抑制物[5]，使 FⅧ输注治疗效果欠佳甚至无效，从而增加患者自发性和创伤性出血的风险。

艾美赛珠单抗（emicizumab, EMI）是一种重组、人源化、双特异性免疫球蛋白 G4 单克隆抗体，能够桥接活化因子Ⅸ和因子Ⅹ，以替代缺失的活化因子Ⅷ功能，从而实现出凝血平衡[6]。同时，EMI 具有皮下注射、半衰期长且不受 FⅧ抑制物影响等特点，在 HAVEN 1~7 临床试验中，该单克隆抗体在 HA 全年龄段患者中表现出高度的有效性和安全性[6-10]。最近，世界血友病联合会和美国出血性疾病基金会医学和科学顾问委员会均推荐 EMI 预防用于治疗婴幼儿 HA 患者[1, 11]。

真实世界研究显示，EMI 在 1 岁以下婴儿 HA 患者预防治疗的有效性和安全性数据有限。而且，很多家庭很难负担得起标准剂量的 EMI 预防治疗。一项多中心回顾性研究评估了 EMI 在中国的实际使用情况，其中 73.2%（93/127）的儿童使用了减低剂量的 EMI[12]。在本文中，我们分析了深圳市儿童医院血友病诊疗中心 11 例使用减低剂量 EMI 进行预防治疗的婴儿 HA 患者的真实世界研究数据，实际用药剂量为标准剂量的 1/3~4/5，旨在评估 EMI 在 1 岁以下婴儿预防治疗的有疗效和安全性，为婴儿 HA 患者使用 EMI 提供更多的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2022 年 7 月—2025 年 6 月在深圳市儿童医院血友病诊疗中心诊断并接受 EMI 预防治疗的重型 HA 婴儿，排除存在其他遗传性凝血因子缺乏症或接受 FⅧ预防治疗的 HA 患儿。本研究经我院伦理委员会批准（审批号：202206102），并取得患儿监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 艾美赛珠单抗用药方案 参照药品说明书及 HAVEN 系列研究推荐，标准负荷剂量为 3 mg/（kg·周）皮下注射，连续 4 周；标准维持剂量为 1.5 mg/（kg·周）或 3 mg/（kg·2 周）或 6 mg/（kg·4 周）。艾美赛珠单抗药品规格均为 30 mg/瓶，结合患儿用药时体重、出血情况、家长经济情况等决定用药时间间隔，单次用药剂量均为 30 mg/次，负荷期（使用 EMI 起始 4 周）用药时间间隔为 7、10、14、15、20、30 d 不等，维持期用药时间间隔为 14、30 d，均为不足剂量用药。

1.2.2 随访 在治疗期间如发生突破性出血，不伴抑制物的患儿可使用重组人 FⅧ治疗，伴抑制物阳性的患儿使用注射用重组人 FⅦa 止血治疗。自皮下注射 EMI 首日开始，随访至 2025 年 6 月 20 日，所有患儿治疗前及治疗过程中每 1~2 个月进行门/急诊住院病历问诊或电话咨询获取随访内容。年化出血率（annualized bleeding rate, ABR），指所有出血事件总数/随访时间年数，以（随访期间出血次数/随访期间的总天数）×365.25 计算。自发性年化出血率（spontaneous annualized bleeding rate, SABR）指无明确诱因的出血事件总数/随访时间年数。年化治疗出血率（annualized treated bleeding rate, ATBR）指需凝血因子替代治疗的出血事件总数/随访时间年数。出血事件判定以门/急诊病历、超声检查及监护人主诉为依据，排除婴儿生理性皮肤瘀斑。采用血友病关节超声评估量表（haeophilic early arthropathy detection with ul - trasound in China, HEAD-US-C）[13] 每半年至 1 年对肘膝踝关节行超声评估。应用改良一期法检测患儿的 EMI 血药浓度，人源发色底物法检测等效 FⅧ活性，牛源发色底物法检测 FⅧ抑制物滴度[14]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件进行

统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）［M（P_{25}，P_{75}）］表示。EMI 治疗前后疗效比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。相关性分析采用 Pearson 法，$|r|\geq 0.8$ 为极强相关；$0.6\leq|r|<0.8$ 为强相关；$0.4\leq|r|<0.6$ 为中等程度相关；$0.2\leq|r|<0.4$ 为弱相关；$|r|<0.2$ 为极弱相关。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　基本信息

共纳入 11 例重型 HA 患儿，其中 2 例有家族史，7 例患儿母亲为基因携带者。至 2025 年 6 月，11 例患儿年龄范围为 9.5~44.7 个月，中位年龄为 22.5（13.7，34.6）个月，首次接受 EMI 治疗年龄为 4.2~11.2 个月，中位年龄为 7.9（7.0，9.3）个月。随访时间为 1.7~36.0 个月，中位随访时间为 15.8（7.5，25.7）个月。其中既往未接受治疗的患儿 6 例，既往接受过短期因子治疗（≤5 个暴露日）的患儿 4 例，1 例为颅内出血后采用按需治疗、伴 FⅧ抑制物阳性并行免疫耐受诱导治疗的患儿。见表 1。

2.2　EMI 用量

11 例患儿的中位负荷剂量（最初使用 4 周的剂量）（范围）为 6.2（2.8~12.6）mg/（kg·4 周），平均剂量为（6.4±2.4）mg/（kg·4 周），其中仅有 1 例患儿使用标准负荷剂量，其余均低于标准负荷剂量。中位维持剂量（范围）为 3.1（2.0~4.8）mg/（kg·4 周），初始用药 4 周后未监测 EMI 血药浓度，7 例患儿在维持用药期间（EMI 治疗≥2 个月后）检测 EMI 血药浓度中位数（范围）为 37.3（24.6~72.4）μg/mL；等效 FⅧ活性中位数（范围）为 7.6%（3.7%~19.4%）；抑制物滴度均为阴性，其中 1 例抑制物阳性患儿抑制物转阴。11 例患儿均未中断治疗。见表 1。

表 1　11 例接受 EMI 治疗的重型 HA 婴儿患者的临床资料

临床资料	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
年龄 (月)	44.7	33.9	35.9	33.3	34.6	22.5	22.3	13.7	14.5	11.9	9.5
体重 (kg)	14	12.5	13.5	14	11	9	11.5	8.8	9	10.6	8.5
FⅧ基础活性 (%)	0.67	0.8	0.42	0.76	0.4	0.2	0.25	0.27	0.39	0.29	0.29
EMI 前暴露日 (d)	0	5	1	4	0	0	0	3	0	30	0
FⅧ抑制物滴度 (BU/mL)	无	无	无	无	无	无	无	无	无	1.35	无
首次使用 EMI 年龄 (月)	9.3	8.4	10.6	8	11.2	7	7	4.2	7	7.9	7.8
EMI 治疗后随访时间 (月)	36	25.8	25.7	25.6	23.6	15.8	15.5	9.7	7.5	4.1	1.7
负荷期用药间隔 (d)	7	10	30	14	15	20	15	30	15	14	15
维持期用药间隔 (d)	14	14	30	30	30	30	30	30	30	30	30
维持期 EMI 药物浓度 (μg/mL)	–	72.4	37.3	24.6	46.3	–	43.6	43.9	62.8	–	–
等效 FⅧ: C (%)	–	19.4	5.4	3.7	10.9	–	7.6	7.3	10.6	–	–
EMI 后是否合并重组凝血因子治疗	是	否	是	否	否	否	否	否	否	是	否
HEAD-US-C 评分	0	0	3	1	2	–	0	–	1	–	–
药物不良反应	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无

注：［EMI］艾美赛珠单抗；［HA］血友病 A；［FⅧ］凝血因子Ⅷ。

2.3　出血情况

11 例患儿 EMI 治疗前后指标比较，SABR 差异具有统计学意义（$P=0.028$），ABR、ATBR 变化差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 2。

11 例患儿 EMI 治疗后零出血 4 例（36%），7 例（64%）无治疗出血，10 例（91%）零自发出血，所有患儿均无关节出血及颅内出血。11 例患儿共发生 22 次出血（21 次创伤性出血，1 次自发性出血），其中 5 次（23%）接受了治疗，均为创伤性出血，1 例为头部外伤接受 FⅧ替代治疗，治疗后 CT 检查确认无颅内出血。所有患儿均无 EMI 相关血栓性事件或其他严重不良事件。

2.4　超声评估

11 例患儿 EMI 治疗前未行关节超声检查，治疗后有 7 例患儿行超声检查并评估关节超声 HEAD-US-C 评分，中位数评分（范围）是 1（0~2）分，编号 5 患儿有 1 次外伤性右膝关节出血，其他患儿均无明显关节出血表现。

表2　11例HA患儿EMI治疗前后出血情况对比结果　［M（P_{25}，P_{75}）］

指标	EMI治疗前	EMI治疗后	Z值	P值
ABR	1.5(1.3, 2.8)	0.5(0, 1.4)	–1.326	0.185
SABR	1.1(0, 1.7)	0(0, 0)	–2.201	0.028
ATBR	0(0, 1.5)	0(0, 0.5)	–0.423	0.672

注：［HA］血友病A；［EMI］艾美赛珠单抗；［ABR］年化出血率；［SABR］自发性年化出血率；［ATBR］年化治疗出血率。

2.5　实验室评估

我们对其中7例患儿进行EMI血药浓度、FⅧ：C（%）和FⅧ抑制物检测，7例患儿EMI治疗后ABR、SABR和ATBR均较治疗前明显降低，其中SABR治疗前后差异有统计学意义（Z=–2.023，P=0.043）（图1）。我们进一步比较7例患儿的EMI药物维持剂量、血药浓度和等效FⅧ：C（%）之间的关系，如图1所示，7例患儿的EMI药物维持剂量、血药浓度和等效FⅧ：C（%）彼此两两之间具有明显的正相关线性关系。

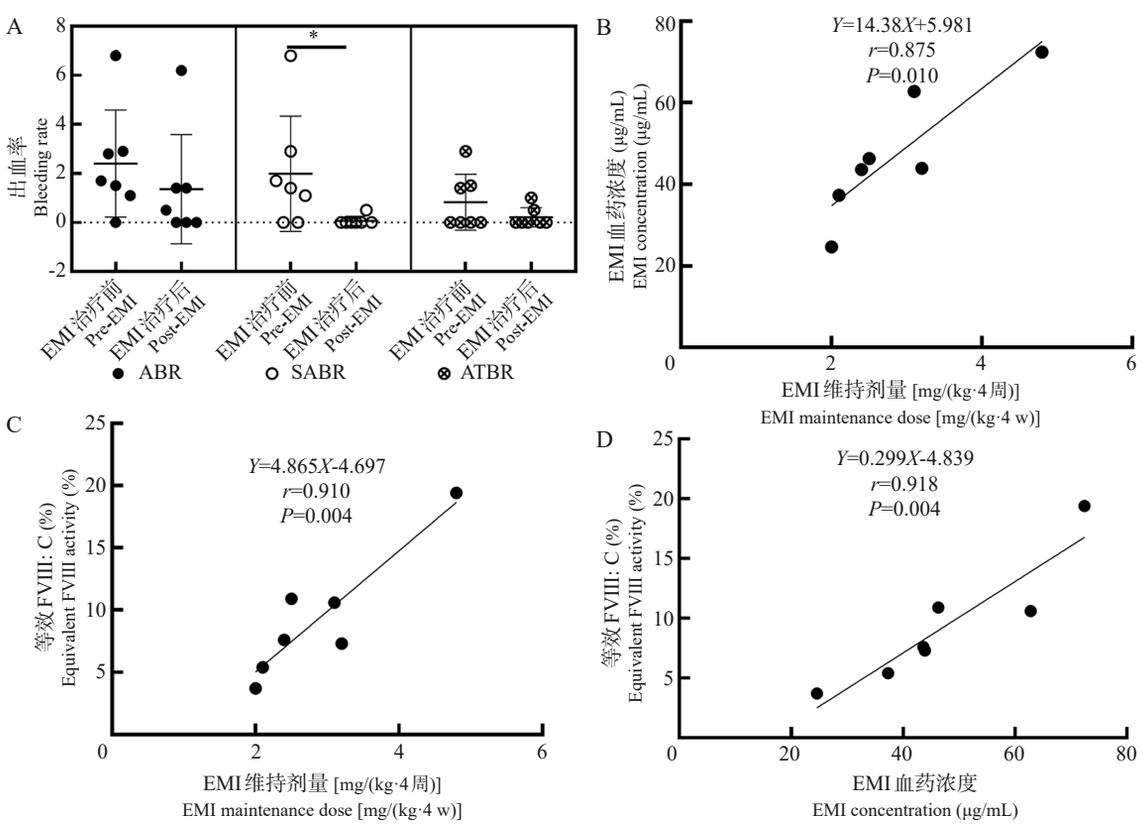


图1　7例患儿EMI治疗前后出血情况及EMI剂量、血药浓度和等效FⅧ：C（%）的相关性分析　A：EMI治疗前后出血情况对比（*表示P<0.05）；B：EMI药物维持剂量［mg/（kg·4周）］与血药浓度（μg/mL）的相关性分析；C：EMI药物维持剂量［mg/（kg·4周）］与等效FⅧ：C（%）的相关性分析；D：EMI血药浓度（μg/mL）和等效FⅧ：C（%）的相关性分析。

3　讨论

重型HA患者预防治疗的目标是通过保持FⅧ一定水平，达到避免出血的初级目标以及正常生活的终极目标。在重型HA婴儿中，早期预防措施对于长期保护关节功能和减少潜在的危及生命的出血（如颅内出血）非常重要[3]。

EMI作为活化Ⅸ因子和Ⅹ因子之间的免疫球蛋白G分子桥梁，替代了Ⅷ因子的重要作用。EMI采用皮下给药，且半衰期较长。在婴儿群体中，可避免建立静脉通路，并减少给药频次。在过去10年的HAVEN 1~7临床试验中，EMI在全年龄组HA患者中显示出高度的有效性和安全性，包括成年、老年、无因子抑制物等患者，其中HAVEN 7

这项针对没有抑制物的重型血友病婴儿的首次临床试验表明，EMI是有效且安全的，并且易于给药[10]。这种治疗几乎消除了静脉注射FⅧ的难点及其相关不良反应，同时有效消除了颅内出血和关节损伤的潜在灾难性后果。因此，世界血友病联合会和美国出血性疾病基金会医学和科学顾问委员会均推荐HA婴儿在出生后的任何时间都应考虑接受EMI预防治疗。但是，何时对新生儿开始EMI预防治疗，是否可以进行减低剂量的EMI治疗，仍需要真实世界的研究数据提供循证医学证据[1，11]。

目前，关于EMI用于婴儿HA早期预防治疗的临床试验及真实世界研究数据有限，现有文献多为病例报告和回顾性研究，这些研究均显示EMI可显著降低出血率[15-18]。然而，高昂的治疗费用是HA患者接受EMI预防治疗的主要障碍。在多项回顾性真实世界研究当中，减低剂量的EMI均取得了很好的预防出血效果[12，19-21]。并且，Xu等[12]研究表明，除了需要治疗的自发性出血及存在靶关节的HA患者，不同剂量组的EMI治疗的总体疗效相当，证明了EMI减低剂量预防治疗的可行性。我国针对<1岁婴儿及既往未经治疗患者的前瞻性研究证据仍相对缺乏。

本血友病诊疗中心针对HA婴儿接受EMI治疗的临床数据表明，EMI预防治疗使ABR、SABR、ATBR均较基线水平显著降低，无论有无FⅧ抑制物或年龄大小，都有很好的疗效。与此同时，与指南推荐的6 mg/（kg·4周）的标准维持剂量相比，我们的患儿均为减低剂量用药，但依然可以取得很好的预防出血的效果，这与既往研究结果[12，19-21]一致。本中心仅有1例患儿发生关节出血，且与外伤相关。其中7例患儿关节彩超HEAD-US-C评分中位数（范围）是1（0~2）分，其中3例为0分（42.9%，3/7），提示在低于EMI标准剂量的预防治疗下可能存在亚临床出血的风险。

标准剂量的EMI在稳态下可维持相当于约21~26 U/dL的FⅧ（即等效FⅧ活性21%~26%），使重型HA患者达到轻型HA水平[22]。在HAVEN 7研究中，稳态EMI血药浓度为57~66 μg/mL，高于HAVEN 1~4试验中报告的其他年龄段患者，这可能与婴儿，特别是新生儿的肝功能尚未发育成熟，药物代谢能力弱有关；与此同时，婴儿的出凝血系统和大年龄儿童之间也存在显著差异，即维生素K依赖性凝血因子水平降低（包括Ⅸ因子和Ⅹ因子，EMI的底物）和较低水平的天然抗凝血因子，早产儿的出凝血系统更不成熟[23-25]。HAVEN 7中凝血生物标志物的分析表明，在相同的EMI浓度下，婴儿的凝血酶生成和等效FⅧ活性在数值上低于老年人群，因此，预计EMI的止血效果相应较低。本研究结果与上述研究一致。此外，Takeyama等[26]研究表明，EMI可能在凝血和抗凝因子与成人相似的较大婴儿中最有效，随着凝血因子水平随年龄的增加而增加，EMI的凝血作用也会改善。因此，在同等剂量EMI预防治疗下，婴儿患者较其他年龄患者可能会面临更多的出血风险。

尽管之前的HAVEN研究涵盖了大约500例受试者，显示抗药物抗体（3例，均为低药物水平的中和抗体）、血栓性微血管病（3例）和血栓栓塞（2例）的数量相对较低，但在本中心的11例患儿中没有发现上述病例。

本研究存在一定的局限性，回顾性研究和患者数量较少，数据分析可能存在偏倚，但仍然是目前国内人数最多的EMI用于HA婴儿预防治疗的单中心真实世界研究，对指导中国及其他资源有限地区婴儿HA患者的治疗选择具有重要意义。

综上所述，EMI的预防治疗可以很好地控制重型HA婴儿的出血状况，耐受性良好，早期预防可以有效减少潜在的危及生命的出血，其长期的安全性及对于关节功能的远期保护需进一步研究。

作者贡献声明：周桂池负责数据分析、论文撰写和修改；周桂池、李倩、王缨负责临床患儿管理；彭冬和付笑迎负责实验室检测和数据分析；邓雅爽和王春艳负责数据收集；何学智负责关节超声评估；周春明负责康复训练；宋萍负责急诊处理；朱理想负责药物管理；王缨负责研究设计、论文修改；刘四喜负责论文审阅及经费支持。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［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. PMID: 32744769. DOI: 10.1111/hae.14046.

[2] Warren BB, Thornhill D, Stein J, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the joint outcome continuation study[J]. Blood Adv, 2020, 4(11): 2451-2459. PMID: 32492157. PMCID: PMC7284094. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001311.

[3] Zwagemaker AF, Gouw SC, Jansen JS, et al. Incidence and

mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood, 2021, 138(26): 2853-2873. PMID: 34411236. DOI: 10.1182/blood.2021011849.

[4] Astermark J, Blatný J, Königs C, et al. Considerations for shared decision management in previously untreated patients with hemophilia A or B[J]. Ther Adv Hematol, 2023, 14: 20406207231165857. PMID: 37113810. PMCID: PMC10126613. DOI: 10.1177/20406207231165857.

[5] Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study[J]. Blood, 2013, 121(20): 4046-4055. PMID: 23553768. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457036.

[6] Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia a with inhibitors[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 809-818. PMID: 28691557. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068.

[7] Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors[J]. Blood, 2019, 134(24): 2127-2138. PMID: 31697801. PMCID: PMC6908828. DOI: 10.1182/blood.2019001869.

[8] Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors [J]. N Engl J Med, 2018, 379(9): 811-822. PMID: 30157389. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550.

[9] Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies[J]. Blood, 2021, 137(16): 2231-2242. PMID: 33512413. PMCID: PMC8065240. DOI: 10.1182/blood.2020009217.

[10] Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial[J]. Blood, 2024, 143(14): 1355-1364. PMID: 38127586. PMCID: PMC11033591. DOI: 10.1182/blood.2023021832.

[11] National Hemophilia Association. Recommendation on the use and management of emicizumab-kxwh (HEMLIBRA®) for hemophilia a with and without inhibitors[EB/OL]. [2023-11-27]. https://www. bleeding. org/sites/default/files/document/files/258_emicizumab.pdf.

[12] Xu Y, Wang Y, Wu R, et al. Reduced doses of emicizumab achieve good efficacy: results from a national-wide multicentre real-world study in China[J]. Haemophilia, 2024, 30(4): 959-969. PMID: 38853005. DOI: 10.1111/hae.15062.

[13] 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. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 817-821.PMID: 30369202; PMCID: PMC7348284. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.006.

[14] Santagostino E, Young G, Carcao M, et al. A contemporary look at FVIII inhibitor development: still a great influence on the evolution of hemophilia therapies[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(2): 87-97. PMID: 29258406. DOI: 10.1080/17474086.2018.1419862.

[15] Cohen CT, Tarango C, Powers JM. Emicizumab use in infancy: a survey of United States Pediatric Hemophilia Treatment Center Medical Directors[J]. Haemophilia, 2024, 30(3): 848-851. PMID: 38421188. DOI: 10.1111/hae.14959.

[16] Garcia J, Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(5): e28942. PMID: 33559300. DOI: 10.1002/pbc.28942.

[17] Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors: a single-center cohort[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(11): e27886. PMID: 31348595. DOI: 10.1002/pbc.27886.

[18] Mason JA, Young G. Emicizumab prophylaxis in infants with severe haemophilia A without inhibitors: illustrative real-world cases to support shared decision-making[J]. Haemophilia, 2021, 27(5): 724-729. PMID: 34085367. DOI: 10.1111/hae.14353.

[19] Liu G, Huang K, Li G, et al. Real-world experience of emicizumab prophylaxis in young children with hemophilia A: retrospective data from China[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 992267. PMID: 36340724. PMCID: PMC9627604. DOI: 10.3389/fped.2022.992267.

[20] Hahn SM, Han JW, Kim JS, et al. Real-world data for the use of emicizumab in haemophilia A patients with inhibitors: first nationwide report from Korea[J]. Haemophilia, 2023, 29(4): 1163-1166. PMID: 37347590. DOI: 10.1111/hae.14819.

[21] Cohen CT, Diaz R. Emicizumab in pediatric hemophilia: bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(11): e29325. PMID: 34490988. DOI: 10.1002/pbc.29325.

[22] Schmitt C, Adamkewicz JI, Xu J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab in persons with hemophilia a with factor VIII inhibitors: HAVEN 1 study[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(3): 351-360. PMID: 33086400. PMCID: PMC7895541. DOI: 10.1055/s-0040-1717114.

[23] Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges[J]. Thromb Haemost, 2016, 116 (1): 9-16. PMID: 26988943. DOI: 10.1160/TH15-12-0964.

[24] Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38 (Suppl 1): 66-77. PMID: 27426861. DOI: 10.1111/ijlh.12531.

[25] Neary E, McCallion N, Kevane B, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(11): 2021-2030. PMID: 26334448. DOI: 10.1111/jth.13130.

[26] Takeyama M, Matsumoto N, Abe H, et al. Coagulant potentials of emicizumab in the plasmas from infant and toddler patients with hemophilia A[J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 70(10): e30590. PMID: 37467119. DOI: 10.1002/pbc.30590.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）