

HEAD-US-C 联合临床指标预测 A 型血友病患者 膝关节出血风险的临床价值

王慧^{1,2}, 叶鸣², 李明星¹, 赵宇心², 周鸿², 陈蓉³, 聂全禹^{1,2}, 周洋^{1,2}

摘要 **目的** 探讨适应于中国人的血友病骨关节早期超声半定量评分系统(HEAD-US-C)联合临床指标预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的临床价值。**方法** 选取于成都市第三人民医院就诊的 A 型血友病患者 78 例,其中单侧膝关节出血 21 例,膝关节未出血 57 例,采用最小绝对收缩与选择算子(Lasso)回归和十折交叉验证法筛选关节出血的最佳预测因素,将其纳入多因素 Logistic 回归分析筛选预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的独立影响因素,基于此构建预测模型并绘制列线图;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价列线图模型的区分度,并采用 Bootstrap 自助抽样法(重复抽样 1000 次)予以内部验证;采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价列线图模型的拟合度,并绘制校准曲线评价其校准度。**结果** 经 Lasso 回归和十折交叉验证法共筛选出 5 个最佳预测因素,分别为按需治疗剂量、首次出血年龄及 HEAD-US-C 评分中的关节积液/积血、滑膜增生和软骨破坏;将其纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示按需治疗剂量、关节积液/积血、滑膜增生及软骨破坏均为预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的独立影响因素($OR=1.213, 4.388, 5.334, 0.509$, 均 $P<0.05$)。基于此构建列线图模型,ROC 曲线分析显示,列线图模型预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的曲线下面积为 0.934(95% 可信区间:0.879~0.990),Bootstrap 自助抽样法结果显示其一致性指数为 0.934,表明其区分度较好。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,列线图模型拟合度较好($\chi^2=7.437, P=0.490$)。校准曲线分析显示,列线图模型对 A 型血友病患者膝关节出血风险的预测概率与实际概率的一致性较好,表明其校准度较高。**结论** HEAD-US-C 联合临床指标可用于预测 A 型血友病患者膝关节出血风险,具有一定的临床指导价值。

关键词 超声检查; A 型血友病; 膝关节出血; 列线图

[中图法分类号]R445.1;R554.1

[文献标识码]A

Clinical value of HEAD-US-C combined with clinical indicators in predicting the risk of knee joint bleeding in patients with type A hemophilia

WANG Hui^{1,2}, YE Ming², LI Mingxing¹, ZHAO Yuxin², ZHOU Hong², CHEN Rong³, NIE Quanyu^{1,2}, ZHOU Yang^{1,2}

1.Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China. 2.Department of Ultrasound, 3.Department of Hematology, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical value of haemophilic early arthropathy detection with ultrasound in China (HEAD-US-C) combined with clinical indicators in predicting the risk of knee joint bleeding in patients with type A hemophilia. **Methods** A total of 78 patients with type A hemophilia who from the Third People's Hospital of Chengdu were selected, including 21 cases with unilateral knee joint bleeding and 57 cases without knee joint bleeding. The least absolute shrinkage and selection operator (Lasso) regression and cross validation were used to obtain the optimal predictive factors for knee joint bleeding, which were incorporated by multivariate Logistic regression analysis to screen the independent influencing factors for knee joint bleeding in patients with type A hemophilia, and the prediction model was constructed and a nomogram was drawn. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the discrimination of the nomogram model, and

基金项目:四川省区域联合创新重点项目(2024YFHZ0078);四川省医学科研课题计划项目(S18068)

作者单位:1.西南医科大学附属医院超声科,四川 泸州 646000;2.成都市第三人民医院超声科,3.血液科,四川 成都 610031

通讯作者:周洋, Email:zhouyang@swjtu.edu.cn

the Bootstrap self-sampling method method (repeated sampling 1000 times) was used for internal validation. The Hosmer-Lemeshow goodness of fit test was used to evaluate the goodness of fit of the nomogram model, and the calibration curve was drawn to evaluate its calibration. **Results** Totally 5 predictive factors were screened out by Lasso regression and cross validation, namely on-demand treatment dose, age of first bleeding and joint effusion, synovial hyperplasia, cartilage destruction in the HEAD-US-C score. The above factors were included into a multivariate Logistic regression analysis, the results showed that on-demand treatment dose, joint effusion, synovial hyperplasia and cartilage destruction were independent influencing factors for knee joint bleeding in patients with type A hemophilia ($OR=1.213, 4.388, 5.334, 0.509$, all $P<0.05$). The nomogram model was constructed based on the results of multivariate Logistic analysis, ROC curve analysis showed that the area under the curve of the nomogram model for predicting the risk of knee joint bleeding in patients with type A hemophilia was 0.934 (95%CI: 0.879~0.990), and the Bootstrap self-sampling method showed that C-index was 0.934, indicating that it had good discrimination. The results of the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test showed that the nomogram model fit well ($\chi^2=7.437, P=0.490$). The calibration curve showed that the calibration degree was high, and the predicted probability of knee joint bleeding in patients with type A hemophilia predicted by the nomogram model was consistent with the actual probability. **Conclusion** HEAD-US-C combined with clinical indicators can be used to predict the risk of knee joint bleeding in patients with type A hemophilia, which has a certain clinical guidance value.

KEY WORDS Ultrasonography; Type A hemophilia; Knee joint bleeding; Nomogram

A型血友病是因缺乏凝血因子Ⅷ(FⅧ)导致的一种罕见X染色体隐性遗传的先天性疾病^[1]。血友病性关节炎是该类患者晚期严重的并发症,而膝关节作为人体最大、负担最重的关节,是最易发生出血的部位。若膝关节反复出血,可能造成终身残疾,严重影响患者日常生活^[2]。如能早期预测膝关节的出血风险,及时制定预防措施,将降低不良事件发生率,提高患者生活质量。目前临床主要采用血友病关节健康评分(Hemophilia Joint Health Score, HJHS)、世界血友病联盟体检量表及放射学采用的Pettersson评分来评估患者膝关节的健康状况及破坏程度,但这些方法对评估早期膝关节病变的灵敏度和特异度均仍有待提高,部分患者在出现临床显著膝关节破坏前已有影像学改变^[3]。由Martinoli等^[4]制定的血友病骨关节早期超声半定量评分系统(haemophilic early arthropathy detection with ultrasound, HEAD-US)已被证实可提高早期血友病患者关节受累情况的检出率,有助于提高超声医师的检查效率,规范检查标准。但该评分系统缺少对急性期关节病变的评估,且对亚临床状态的患者敏感度较低。为此,我国血友病专家杨仁池教授的团队^[5]在HEAD-US的基础上提出了适用于中国人的血友病骨关节早期超声半定量评分系统(haemophilic early arthropathy detection with ultrasound in China, HEAD-US-C),该评分系统增加了对急性出血期滑膜内新生血管及关节积液/积血的评估,对检测膝关节出血具有更高的灵敏度,更适用于我国人群。而临床指标可为A型血友病患者膝关节出血的诊断、疗效评估

和病情变化提供参考。基于此,本研究旨在探讨HEAD-US-C联合临床指标预测A型血友病患者膝关节出血风险的临床价值,为临床预防及治疗A型血友病出血提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2022年1~12月于成都市第三人民医院就诊的A型血友病患者78例,均为男性,年龄10~61岁,平均(27.9±12.6)岁;体质量指数(BMI) 16.0~30.9 kg/m²,平均(22.18±3.5)kg/m²。其中单侧膝关节出血21例,膝关节未出血57例,未出血患者随机选择一侧膝关节,共计78个膝关节纳入研究。纳入标准:①A型血友病诊断参考《血友病A诊疗指南(2022年版)》^[6];②出血诊断参考文献^[7];③在我院接受治疗且均使用同一种药物[注射用重组人凝血因子Ⅷ(科跃奇),生产厂家:美国Bayer HealthCare LLC,进口药品注册标准:S20180018];④定期进行临床随访且资料齐全。排除标准:患有其他出血性疾病、膝关节接受过置换手术、其他原因导致的膝关节出血、双侧膝关节出血者。本研究经医院医学伦理委员会批准(批准号:2018-S-21),所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用佳能Aplio i700彩色多普勒超声诊断仪,14L5线阵探头,频率5~14 MHz;采用肌骨超声模式扫查。患者取平卧位,膝关节屈曲30°~40°,将探头置于其正中矢状面,探头下缘位于髌骨上端可见

髌上囊切面(K1);将探头置于髌骨外和内1/3处,然后于外侧和内侧分别行横断面扫查可见髌骨旁隐窝外侧切面(K2a)及髌骨旁隐窝内侧切面(K2b);保持膝关节过度屈曲,股骨滑车位于髌骨上方,将探头置于髌骨头侧可见股骨滑车切面(K3);在保持膝关节屈曲20°~30°的情况下外旋,将探头置于关节区域中间,可见骨边缘,将探头置于内侧半月板可见股胫关节切面(K4)。分别观察K1~K4切面中关节积液/积血、滑膜增生、滑膜新生血管、软骨及骨皮质破坏并评分。

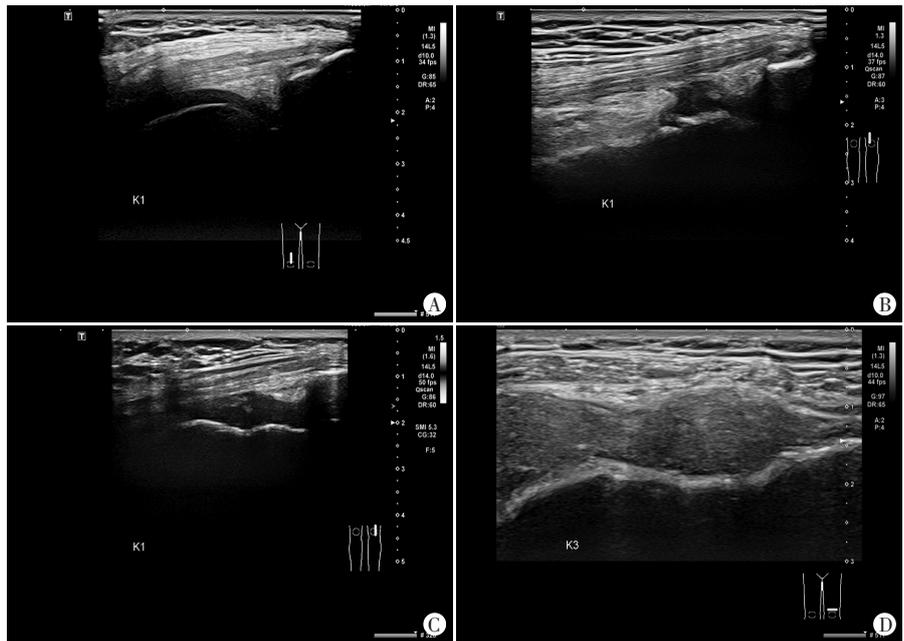
2. HEAD-US-C 细化评分标准^[6]:本研究最终参考评分为患者出现膝关节出血的前一次超声评分结果,分别从关节积液/积血、滑膜增生、滑膜内新生血管、软骨及骨皮质破坏5个方面进行评分。①关节积液/积血:关节积液/积血<3 mm计0分,3~10 mm计1分,≥10~20 mm计2分,≥20 mm计3分;②滑膜增生:滑膜厚度<2 mm计0分,2~3 mm计1分,≥3~5 mm计2分,≥5 mm计3分;③滑膜内新生血管:无血流信号计0分,少于3处血流信号计1分,3处及以上血流信号计2分;④软骨破坏:无软骨破坏计0分,软骨破坏<25%计1分,25%~50%计2分,>50%计3分,软骨全层破坏计4分;⑤骨皮质破坏:无骨皮质破坏计0分,软骨下骨皮质轻度不规则伴/不伴关节周围小骨赘或破坏范围<50%计1分,软骨下骨皮质明显不规则和/或显著的关节周围骨赘形成,破坏范围≥50%计2分。HEAD-US-C评分均由2名具有5年以上工作经验的超声医师采用双盲法独立完成,若意见不一致则与另一具有10年以上工作经验的超声医师讨论确定。膝关节滑膜增生及关节积液/积血评分示意图见图1,2。

3. 临床资料收集:包括年龄、BMI、临床分型、按需治疗剂量及首次出血年龄。临床分型诊断标准^[7]:FVIII<1%为重型,1%~5%为中型,>5%~25%为轻型,>25%~45%

为亚临床型。

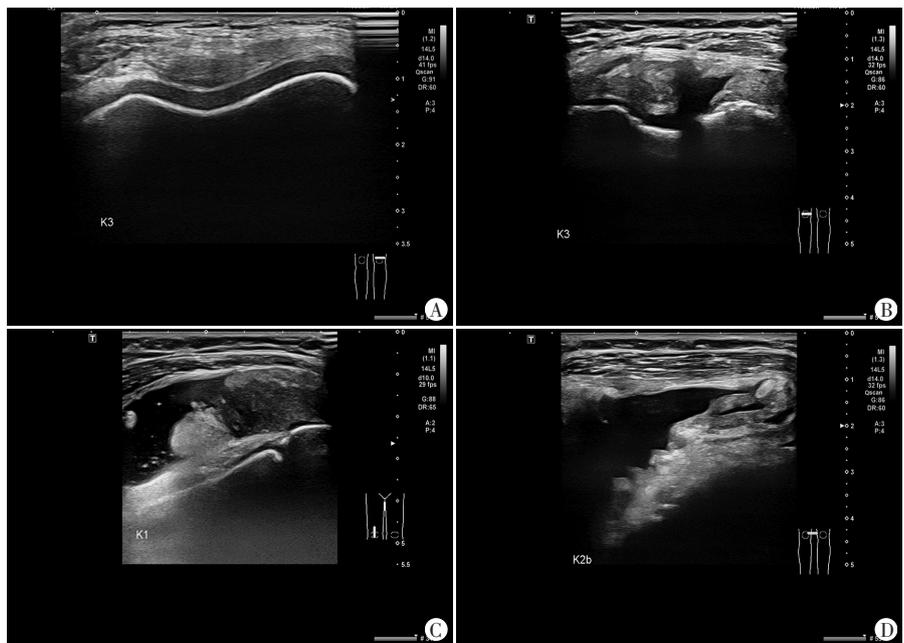
三、统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件和R语言(4.0.2版本),采用最小绝对收缩与选择算子(Lasso)回归和十折交叉验证法筛选膝关节出血风险的最佳预测因素,将其纳入多因素Logistic回归分析,筛选预测A型血友病患者膝关节出血风险的独立影响因素并构建列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价列线图模型预测A型血友病患者膝关节出血风险的区分度,采用



A~D: 依次评分为0、1、2、3分

图1 滑膜增生评分示意图



A~D: 依次评分为0、1、2、3分

图2 关节积液/积血评分示意图

Bootstrap 自助抽样法(重复抽样 1000 次)予以内部验证,计算一致性指数(C-index);采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价列线图模型的拟合度,并绘制校准曲线评价其校准度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、最佳预测因素筛选

本研究共收集 10 个可能导致 A 型血友病患者膝关节出血的影响因素,见表 1 和图 3,4。将 10 个影响因素纳入 Lasso 回归,十折交叉验证法结果显示当 λ 为 0.026 时,共筛选出 5 个最佳预测因素,分别为按需治疗剂量、首次出血年龄及 HEAD-US-C 中关节积液/积血、滑膜增生和软骨破坏。见图 5。

二、多因素 Logistic 回归分析

将上述筛选出的 5 个最佳预测因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示按需治疗剂量、滑膜增生、关节积液/积血、软骨破坏均为预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的独立影响因素 ($OR=1.213、4.388、5.334、0.509$,均 $P<0.05$)。见表 2。

三、列线图模型的构建及验证

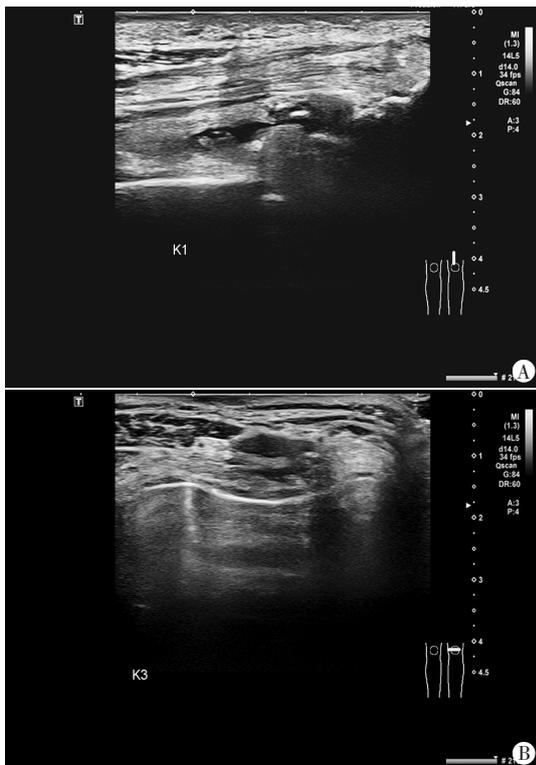
1. 基于上述独立影响因素绘制列线图,列线图总分为 240 分,每小格代表 5 分。按需治疗剂量 40 U/kg 时为 100 分,关节积液评分 3 分时为 53 分,滑膜增生评分 3 分时为 60 分,软骨破坏评分 0 分时为 27 分,总分 60~182 分,对应出血风险概率范围为 0.001~0.95。见图 6。

表 1 A 型血友病膝关节出血患者与未出血患者 10 个影响因素情况

分类	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	临床分型(例)				首次出血年龄(例)		按需治疗剂量(U/kg)	关节积液/积血(例)			
			亚临床	轻型	中型	重型	≥3岁	<3岁		0分	1分	2分	3分
出血患者(21)	26(24,35)	22.04±2.87	1	1	6	13	7	14	26.55±6.03	4	2	10	5
未出血患者(57)	24(16,35)	22.24±3.73	0	2	18	37	20	37	23.24±5.73	45	4	5	3

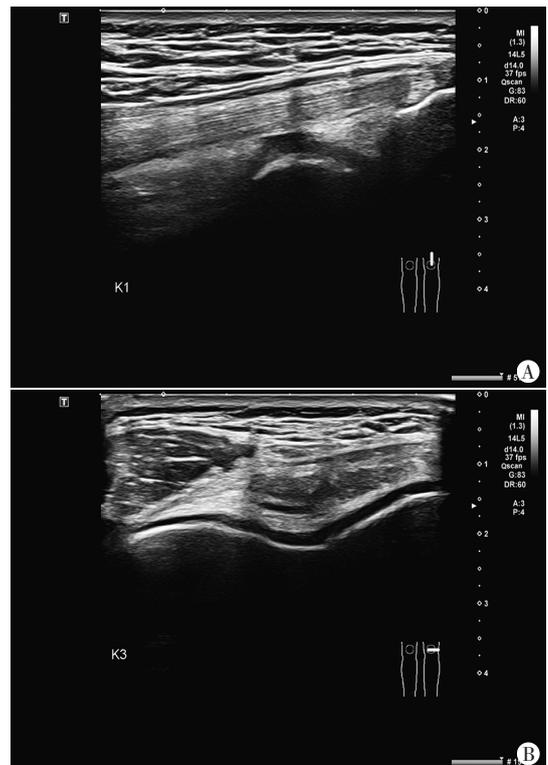
分类	滑膜增生(例)				滑膜内新生血管(例)			软骨破坏(例)					骨皮质破坏(例)		
	0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	0分	1分	2分	3分	4分	0分	1分	2分
出血患者(21)	0	3	6	12	7	5	9	10	2	1	3	5	10	2	9
未出血患者(57)	25	10	10	12	36	9	12	36	1	0	11	9	35	5	17

BMI: 体质质量指数



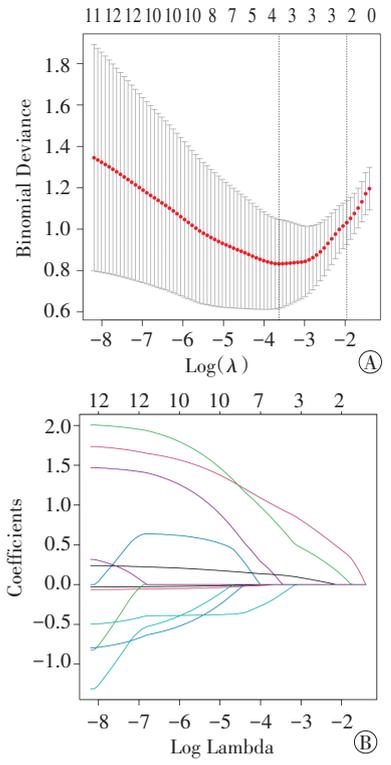
A: 滑膜增生评分为 3 分; B: 软骨评分为 4 分

图 3 出血患者(男, 50 岁)膝关节滑膜及软骨超声图像



A: 滑膜增生评分为 1 分; B: 软骨评分为 0 分

图 4 未出血患者(男, 28 岁)膝关节滑膜及软骨超声图像



A: 在 Lasso 回归模型中, 采用最小准则的十折交叉验证法获取最优 λ 值; B: 当 λ=0.026 时, 选择 5 个变量

图 5 最佳预测因素筛选

表 2 多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值及其 95% 可信区间
首次出血年龄	-1.021	0.937	1.09	0.275	0.360(0.570~2.262)
按需治疗剂量	0.193	0.091	2.10	0.035	1.213(1.014~1.451)
关节积液/积血	1.479	0.456	3.24	0.001	4.388(1.793~10.738)
滑膜增生	1.674	0.605	2.77	0.006	5.334(1.630~17.456)
软骨破坏	-0.676	0.335	-2.02	0.043	0.509(0.264~0.981)
常量	-10.230	2.890	-3.53	<0.001	<0.001(-)

2.ROC 曲线分析显示, 列线图模型预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的曲线下面积为 0.934(95% 可信区间: 0.879~0.990)。见图 7。采用 Bootstrap 法重复抽样 1000 次对该模型进行验证, 结果显示 C-index 为 0.934, 表明其具有较好的区分度。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, 列线图模型拟合度较好 ($\chi^2=7.437, P=0.490$); 校准曲线分析显示, 列线图模型对 A 型血友病患者膝关节出血风险的预测概率与实际概率的一致性较好, 表明其校准度较高。见图 8。

讨 论

据我国血友病治疗中心协作网络统计, 我国约有 14 万血友病患者^[8], 其中约 50% 未进行有效替代治疗的血友病患者于 30 岁前会出现不同程度的关节畸形,

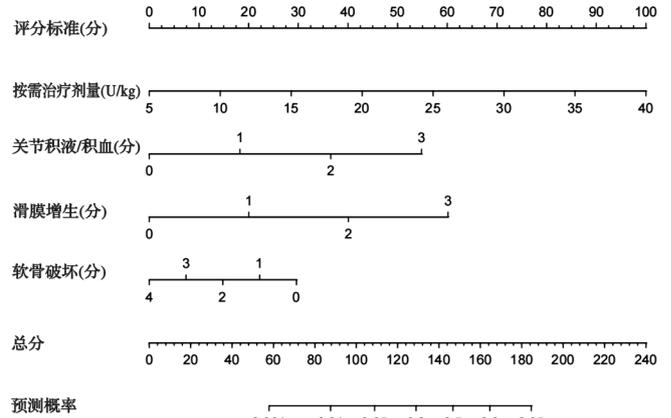


图 6 预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的列线图

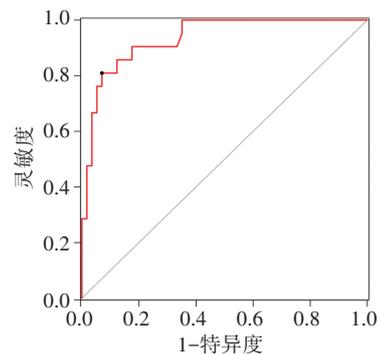


图 7 列线图模型预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的 ROC 曲线图

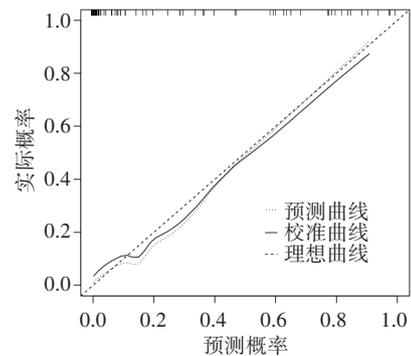


图 8 列线图模型预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的校准曲线图

导致血友病性关节炎 (hemophilic arthropathy, HA), 及时诊断和治疗可以显著降低这种致畸率^[8]。HA 是患者关节出血导致的最严重并发症, 晚期将进展至慢性滑膜炎, 导致软骨和骨皮质破坏, 这些过程相互影响, 造成关节尤其膝关节更易出血的恶性循环, 导致终身残疾^[9]。因此, 早期预测患者出血风险对改善其预后极其重要, 成为当前研究的热点。本研究中, 出血患者分别有 17 例 (81.0%) 出现关节积液/积血, 21 例 (100%) 出现滑膜增生, 显著高于未出血患者 (21.1%、56.1%), 说明关节积液/积血和滑膜增生可能为膝关节出血风险的影响因素, 二者均为 HEAD-US-C 中的检查项目。已有研究^[10]证实 HEAD-US-C 与临床血友病

关节健康评分呈显著正相关($r=0.825, P<0.001$), 可有效评估血友病患者关节损伤^[11]。故本研究基于 HEAD-US-C 联合临床指标构建模型, 以期准确预测 A 型血友病患者膝关节出血风险。

A 型血友病为罕见病, 影响出血的因素复杂, 近期有研究^[12]基于机器学习模型预测 A 型血友病儿童积极参与体育活动导致出血风险, 提出需综合多种因素才能准确预测体力活动相关的出血风险。本研究基于以往研究^[13-16]收集了可能影响血友病患者膝关节出血的 10 个因素, 包括年龄、BMI、临床分型、按需治疗剂量、首次出血年龄及 HEAD-US-C 评分中关节积液/积血、滑膜增生、新生血管、骨皮质及软骨破坏。采用 Lasso 回归筛选出最佳预测因素, 再将其纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示滑膜增生和关节积液/积血均为预测 A 型血友病膝关节出血风险的独立危险因素 ($OR=5.334, 4.388$, 均 $P<0.05$)。提示滑膜增生和关节积液/积血的超声评分每增加 1 分, 患者发生膝关节出血的风险将分别增加约 4.3 倍和 3.4 倍。分析原因可能为关节反复出血后, 滑膜增生并伴随溶解酶和炎症因子(如白介素-1 β 、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等)产生, 这些炎症因子可诱导慢性炎症, 驱动滑膜血管翳生长^[17]。然而, 滑膜中的新生血管由于结构不完善、通透性高、炎症反应强烈及机械刺激等因素, 易诱发出血。Foppen 等^[18]研究也表明滑膜增生为关节出血风险的独立预测因素 ($OR=10.1, P<0.01$)。此外, 关节积液作为疾病活动期的标志物, 由红细胞、白细胞、纤维蛋白及代谢产物组成, 可介导炎症因子的扩散, 并与滑膜增生共同形成促炎环境^[19]。同时, 积液/积血将增加关节腔的压力, 影响血管通透性, 导致血液循环受阻, 从而影响药物的输送, 降低治疗效果, 增加出血风险。软骨破坏在超声图像上表现为关节间隙变窄, 当软骨完全被破坏时, 将导致关节面塌陷。本研究结果显示, 软骨破坏为预测 A 型血友病患者膝关节出血风险的独立保护因素 ($OR=0.509, P<0.05$), 提示软骨破坏的超声评分每增加 1 分, 患者发生膝关节出血的风险将减少 49.1%。分析原因为复发性关节积血导致滑膜巨噬细胞积聚血液分解产物, 当超过滑膜的代谢能力时, 滑液和滑膜形成的促炎环境可能诱导铁离子在软骨中的沉积, 导致铁离子积聚, 进而对软骨产生持续的毒性作用, 最终导致关节畸形, 被动减少关节活动量, 从而降低出血风险^[20-21]。然而, 关节畸形的出现标志着关节已经发生不可逆改变, 患者的生活质量将受到严重影响, 因此, 早期预测并干预出血风

险显得尤为重要。

本研究还发现, 按需治疗剂量为预测 A 型血友病膝关节出血风险的独立危险因素 ($OR=1.213, P<0.05$), 提示患者按需治疗剂量每增加 1 U, 出血风险将增加 21.3%。为了及时止血, 按需治疗药物的剂量通常较大, 但过量的凝血因子可能会增加疾病负担, 并导致较低的凝血酶生成谱^[15]。此外, 部分患者可能会产生“抑制性抗体”, 干扰凝血因子疗效, 导致治疗效果无法达到预期^[22]。同时, 按需治疗的滞后性、药物波动性及患者的依从性也可能影响疗效, 进而增加出血风险。

本研究基于上述独立影响因素构建列线图模型, 尝试将 HEAD-US-C 应用于预测模型的构建, 并细化了不同病变类型对膝关节出血风险的影响, 结果显示列线图模型预测 A 型血友病患者膝关节出血的曲线下面积为 0.934 (95% 可信区间: 0.879~0.990); 且采用 Bootstrap 法重复抽样 1000 次对其验证, 结果显示 C-index 为 0.934; 表明列线图模型具有较好的区分度。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, 列线图模型拟合度较好 ($\chi^2=7.437, P=0.490$); 校准曲线分析显示, 列线图模型的预测概率与实际概率的一致性较好, 表明其校准度较高。提示列线图模型具有较好的预测效能, 能够辅助临床进行有针对性的综合评估, 做出精准的临床决策。

综上所述, HEAD-US-C 联合临床指标可用于预测 A 型血友病患者膝关节出血风险, 具有一定的临床指导价值。但本研究为单中心研究, 且样本量较小, 尤其是纳入亚临床和轻症的血友病患者少, 可能会存在选择偏倚, 待今后扩大样本量进行多中心研究深入探讨。

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] Zhao L, Yang H, Li Y, et al. Joint status and related risk factors in patients with severe hemophilia A: a single-center cross-sectional study [J]. Hematology, 2022, 27(1): 80-87.
- [3] Mabrouk AG, Abbas M, Ezzat DA, et al. Hemophilia joint health score, functional independence score in hemophilia, and pettersson score in pediatric patients with severe hemophilia A [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2023, 45(6): 344-348.
- [4] Martinoli C, Della Casa Alberioghi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for haemophilia early arthropathy detection with

- ultrasound (HEAD-US) [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(6): 1170-1179.
- [5] Li J, Guo XJ, Ding XL, et al. Clinical application and optimization of HEAD-US quantitative ultrasound assessment scale for hemophilic arthropathy [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 39(2): 132-136.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血友病 A 诊疗指南(2022 年版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2022, 20(7): 579-583.
- [7] 丁秋兰, 王学锋, 王鸿利, 等. 血友病诊断和治疗的专家共识 [J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(1): 49-51.
- [8] Tran H, Yang R, Fischer K, et al. The importance and evolution of bleeding disorder registries [J]. *Haemophilia*, 2024, 30 Suppl 3: 21-28.
- [9] Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens RE, et al. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 192-199.
- [10] Fang Y, Guo Y, Qin T, et al. The correlation between the HEAD-US-C score and HJHS in hemophilic arthropathy of the knee [J]. *J Ultrasound Med*, 2023, 42(4): 859-868.
- [11] Li J, Liu W, Guo XJ, et al. HEAD-US-C quantitative ultrasound assessment scale in evaluation of joint damage in patients with moderate or severe hemophilia A received on-demand versus prophylaxis replacement therapy [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 39(10): 817-821.
- [12] Ai D, Cui C, Tang Y, et al. Machine learning model for predicting physical activity related bleeding risk in Chinese boys with haemophilia A [J]. *Thromb Res*, 2023, 232: 43-53.
- [13] Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, et al. Hemophilic arthropathy: barriers to early diagnosis and management [J]. *J Blood Med*, 2022, 13: 589-601.
- [14] van Leeuwen FHP, van Bergen EDP, Timmer MA, et al. Magnetic resonance imaging evidence for subclinical joint bleeding in a Dutch population of people with severe hemophilia on prophylaxis [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(5): 1156-1163.
- [15] Verhagen MTA, van Balen EC, Blijlevens NWA, et al. Patients with moderate hemophilia A and B with a severe bleeding phenotype have an increased burden of disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(1): 152-162.
- [16] Chang CY, Li TY, Cheng SN, et al. Obesity and overweight in patients with hemophilia: prevalence by age, clinical correlates, and impact on joint bleeding [J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(4): 289-294.
- [17] Goker B, Caglar O, Kinikli GI, et al. Postoperative bleeding adversely affects total knee arthroplasty outcomes in hemophilia [J]. *Knee*, 2022, 39: 261-268.
- [18] Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, et al. MRI predicts 5-year joint bleeding and development of arthropathy on radiographs in hemophilia [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 113-121.
- [19] Di Minno MND, Napolitano M, Giuffrida AC, et al. Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia: consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres [J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(4): 871-883.
- [20] Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: current knowledge and future perspectives [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(9): 2112-2121.
- [21] von Drygalski A, Barnes RFW, Jang H, et al. Advanced magnetic resonance imaging of cartilage components in haemophilic joints reveals that cartilage hemosiderin correlates with joint deterioration [J]. *Haemophilia*, 2019, 25(5): 851-858.
- [22] Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, et al. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 2(2): CD014544.

(收稿日期: 2024-10-29)

声 明

近日有不法分子冒用《临床超声医学杂志》的名义诱骗作者进行投稿、缴费等不法活动。现再次声明:

1. 本刊目前只接受网站投稿, 网址: <http://www.lccscq.com>。

2. 本刊邮箱: lccscq@vip.163.com; 电话: 023-63811304; 地址: 重庆市渝中区临江路 74 号 重医附二院内《临床超声医学杂志》编辑部。

3. 本刊收费一律为对公转帐, 银行账户名: 临床超声医学杂志编辑部; 开户行: 中国工商银行重庆解放碑支行; 账号: 3100021109006772636。

作者在投稿、缴费时需注明稿号、姓名、联系方式; 文章发表后不会以数据保存、上传等名义添加作者微信。敬请广大作者、读者相互转告, 提高警惕、谨防上当受骗。如有疑问请及时与编辑部联系。

特此声明!

本刊编辑部