

的关系^[10]。因此,细胞间连接的研究在糖尿病肾病的发病机制和临床治疗的指导方面显得十分必要。

本实验通过培养 HKC,使用不同浓度的葡萄糖刺激、干预,制造人为高糖环境,对肾小管上皮细胞 connexin43 的表达以及其细胞通透性的改变进行系统的观察和检测,从而分析肾小管上皮细胞间 connexin43 的表达和肾小管上皮细胞对白蛋白的通透性之间是否具有相关性。本次实验的结果显示,随着加入葡萄糖浓度的增加,肾小管上皮细胞间 connexin43 的表达呈逐渐减少的趋势,随着间隙连接蛋白在肾小管上皮细胞间的表达的减少,白蛋白通过单层的肾小管上皮细胞的通透性呈现出逐渐增加的趋势,经过数据的相关性分析证明二者之间的变化呈负相关,提示在不同浓度的葡萄糖刺激下,间隙连接蛋白发生了改变,从而影响到了其表达的情况。随着葡萄糖刺激浓度的增加,间隙连接的改变越发显著,而其改变则很可能又影响到了肾小管上皮细胞吞饮受体蛋白的表达,进一步影响到细胞对白蛋白的通透性,但是其中具体的机制以及其信号转导的途径仍有待于进一步的研究和证实。

综上所述,本研究发现高糖环境下肾小管上皮细胞间的间隙连接蛋白的表达与细胞对白蛋白的通透性相关,白蛋白进入和积聚在肾小管间质中的量可以通过控制和改变肾小管细胞间隙连接的量进行影响和改变,进而影响到各种纤维化因子以及炎症因子的表达,以期减缓肾脏纤维化的进程和发展,为治疗慢性肾脏疾病提供了一个新的思路和靶点。

参考文献

- 1 Hanner F, Sorensen CM, et al. Connexins and the kidney [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 298(5): R1143 - 1155
- 2 Li S, Nomata K, Hayashi T, et al. Transient decrease in gap junction expression during compensatory renal growth in mice [J]. Urology, 2002, 60(4): 726 - 730
- 3 Brehm R, Ruttinger C, Fischer P. Transition from preinvasive carcinoma in situ to seminoma is accompanied by reduction of connexin43 expression in Sertoli cells and ger cell [J]. Neoplasia, 2006, 8(6): 499 - 509
- 4 Soares AR, Martins - Marques T, et al. Gap junctional protein Cx43 is involved in the communication between extracellular vesicles and mammalian cells [J]. Sci Rep, 2015, 19(5): 13243
- 5 Marcus RG, England R, Nguyen K, et al. Altered renal expression of the insulin responsive glucose transporter GLUT4 in experimental diabetes mellitus [J]. Am J Physiol, 1994, 267(5 pt 2): F816 - F824
- 6 Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(11): 2974 - 2984
- 7 Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 76(4): 516 - 523
- 8 Gorriz JL, Martinez - Castela A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression [J]. Transplant Rev: Orlando, 2012, 26(1): 3 - 13
- 9 Abed A, Toubas J, Kawadas P, et al. Targeting connexin43 protects against the progression of experimental chronic kidney disease in mice [J]. Kidney international, 2014, 86(4): 768 - 779
- 10 Hu C, Cong XD, Dai DZ, et al. Argirelin alleviates diabetic nephropathy through attenuating NADPH oxidase, Cx43, and PERK in renal tissue [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2011, 383(3): 309 - 319

(收稿日期: 2015 - 11 - 22)

(修回日期: 2015 - 12 - 22)

475 例血友病患儿登记与管理的回顾性分析

周 寅 李魁星 肖 娟

摘 要 目的 通过对笔者医院血友病中心近年来儿童血友病患者的登记和管理数据进行回顾性分析,以总结经验、提高对血友病登记和管理的认识,为进一步制定符合中国国情的儿童血友病综合管理模式提供依据。**方法** 收集笔者医院血友病中心自 2007 年 12 月 1 日 ~ 2014 年 10 月 31 日登记的所有儿童血友病病例有关数据并进行统计分析。**结果** 共收集到 475 例病例资料,分别来自全国 28 个省、市、自治区;血友病 A414 例(87.16%),血友病 B61 例(12.84%);重型 359 例(75.58%),中间型 74 例(15.58%),轻型 42 例(8.84%);仅 132 例(27.79%)有血友病家族史。临床分型与初次出血年龄有相关性($P < 0.01$)初

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院儿科(周寅、肖娟),血液科(李魁星)

通讯作者:肖娟,电子信箱:xiaojuan@pumch.cn

次出血年龄越小的,临床分型越重;初次出血年龄与关节受损有相关性($P < 0.01$)初次出血年龄越小,越易出现关节受损。结论

目前我国血友病登记管理工作尚处于起步阶段,缺少血友病综合管理的研究和经验,登记系统仍不完善,这需要各级卫生部门能够加强对血友病中心的建设力度,提高对患者的追踪管理水平,改善血友病患儿的生活质量。

关键词 血友病 登记 管理

中图分类号 R554⁺.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.048

A Retrospectively Analysis on Registration and Management of 475 Children with Hemophilia. Zhou Yin, Li Kuixing, Xiao Juan. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Abstract Objective To introduce the registration and management system of children with hemophilia in our hemophilia treatment center, and retrospectively analyzed our data to provide experience and improve the understanding of hemophilia registration and management, in order to provide an integrated management mode which accords with the situation of China for children with hemophilia. **Methods** We collected the data of children with hemophilia for statistical analysis, who were registered since December 1, 2007 to October 31, 2014. **Results** The collected data included 475 cases, respectively from 28 provinces, municipalities and autonomous regions; among them Hemophilia A was 414 cases (87.16%), hemophilia B 61 was cases (12.84%); the severe type was 359 cases (75.58%), the intermediate type was 74 cases (15.58%), the light type was 42 cases (8.84%); only 132 cases (27.79%) of them had a family history of hemophilia. Clinical classification was related to the age for the first bleeding ($P < 0.01$). The smaller the age for the first bleeding, the heavier clinical classification the children had. The age for first bleeding was correlated with joint damage ($P < 0.01$). The first time bleeding age was smaller, the joint damaged more easily. **Conclusion** Hemophilia registration and management work in China is still in its infancy, because the lack of the research and experience of hemophilia integrated management, the registration system is not perfect. It requires the health departments at all levels to strengthen the construction of hemophilia center, to improve the level of tracking management of patients, to improve the life quality of children with hemophilia.

Key words Hemophilia; Registration; Administration

血友病是一种 X 染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病,可分为血友病 A 和血友病 B 两种。前者为凝血因子Ⅷ质或量的异常所致,后者系凝血因子Ⅸ质或量的异常所致。血友病 A 占血友病患者 80% ~ 85%,血友病 B 占 15% ~ 20%^[1]。

血友病的分布没有地理和种族差异,我国不同地区却存在登记管理水平的差异^[2]。2006 年天津血液研究所报告的我国血友病患者登记情况,全国 11 家医院共登记 5000 例,约占估计病例的 5%^[3]。截至 2013 年山西省血友病信息管理中心登记患者约为全省患者的 1/10^[4]。登记系统不完善,管理不到位等情况,使一些患儿出血后不能及时诊断并接受有效地治疗,以致造成关节残疾或其他严重并发症,严重影响血友病患儿的生存质量^[5]。规范、专业、科学的管理能够促使血友病患者及家属建立正确的疾病预防意识、减少各种出血的发生,提高生活质量^[6,7]。

笔者医院 2007 年 12 月开设了国内首家有专职医师和专职护士的血友病门诊,为血友病患者就诊、登记建立了绿色通道。截至 2014 年 10 月,血友病门诊共登记血友病患儿 475 例。现对笔者医院近年来血友病患儿的登记和管理工作进行介绍和回顾性分析,以总结经验,提高对该病的认识。

资料与方法

1. 临床资料:自 2007 年 12 月 ~ 2014 年 10 月笔者医院血友病门诊就诊登记在册的血友病患儿共计 475 例。按疾病严重程度分为重型: FⅧ/Ⅸ浓度 < 1%;中间型: FⅧ/Ⅸ浓度 1% ~ 5%;轻型: FⅧ/Ⅸ浓度 > (5% ~ 40%)^[1]。

2. 方法:采用回顾性方法对 475 例血友病患儿登记资料进行总结、分析。

3. 统计学方法:采用统计学软件 SPSS 18.0 对数据进行分析,组间样本采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:自 2007 年 12 月 ~ 2014 年 10 月笔者医院血友病门诊就诊登记在册的血友病患儿共计 475 例。地域范围包括北京、河北、河南、内蒙古等 28 个省市自治区。其中男性 474 例,占 99.79%;女性 1 例,占 0.21%。血友病 A 型 414 例,占 87.16%;血友病 B 型 61 例,占 12.84%。临床分型、出血部位、首次出血年龄等,见表 1。

2. 临床分型与首次出血年龄:475 例患儿首次出血年龄 < 1 岁共 180 例 (37.89%)、≥ 1 岁且 < 3 岁 169 例 (35.58%)、≥ 3 岁且 < 6 岁 52 例 (10.95%)、

表 1 血友病患者基本资料

项目	n	百分比(%)
临床分型		
重	359	75.58
中	74	15.58
轻	42	8.84
出血部位		
关节	166	47.56
肌肉	57	16.33
牙龈	45	12.89
皮肤	41	11.75
鼻腔	12	3.44
其他	28	8.02
首次出血年龄		
<1岁	180	37.89
≥1岁且<3岁	169	35.58
≥3岁且<6岁	52	10.95
≥6岁	32	6.74
不详	42	8.84
家族史		
有	132	27.79
无	269	56.63
不详	74	15.58
关节受损		
有	138	29.05
无	169	35.58
不详	168	35.37

≥6岁 32例(6.74%),另有42名患儿由于早期信息登记不完整无法统计。在统计的359例重型患者中出血年龄<1岁154例(42.89%)、≥1岁且<3岁130例(36.21%)、≥3岁且<6岁29例(8.07%)、≥6岁14例(3.90%)。由卡方检验得知,病情程度与出血年龄能通过线性间的联合检验,双尾检验 $P < 0.01$,初次出血年龄越小的,临床分型越重。

3. 出血年龄与关节功能:本组血友病患者资料中,关节为主要出血部位共166例(47.56%),其次为肌肉57例(16.33%)、牙龈45例(12.89%)、皮肤41例(11.75%)、其他部位28例(8.02%);明确有关节受损者138例,其中首次出血年龄<1岁56例(40.58%)、≥1岁且<3岁58例(42.03%)、≥3岁且<6岁10例(7.25%)、≥6岁5例(3.62%),由 χ^2 检验得知,有无功能受损与出血年龄能通过线性间的联合检验,双尾检验 $P < 0.01$,初次出血年龄越小的,越易出现关节受损。关节受损更容易发生在出血年龄小的患儿,可能与对疾病认识不够、诊断不及时、延误治疗有关。

4. 家族史:475例血友病患者中,有明确家族史132例占27.79%,无家族史患儿269例,占比达56.63%。另有74例患者家族史情况不详。

讨 论

1997年,世界卫生组织(WHO)和世界血友病联

盟(WFH)将创建“国家血友病患者登记系统”确立为发展中国家血友病重点任务。登记系统是改善血友病患者生活的一个宝贵工具^[4]。加拿大有国家血友病登记系统CHARMS,录入了2000年至今的血友病患者基本信息及用药信息,为国家提供了血友病治疗药物的供给需求变化信息,也为血友病患者的管理提供了可靠数据^[8]。通过登记可以掌握血友病人群的基本特征、发生率的情况、凝血因子类制品临床应用情况等。大量的数据有助于检测卫生防治方案的有效性,规范我国血友病的诊治工作,为制定相关政策提供科学的数据依据,为开展血友病临床管理工作提供帮助。

本回顾分析中发现,血友病患者多在婴幼儿期发病,初次出血年龄越小的,临床分型越重,更易出现关节损伤。本研究结果提示应关注首发出血年龄小的血友病患者,及时进行信息的采集与登记,并在初诊登记后给予系统性的管理及信息的追踪,给予患儿及家属健康宣教、生活指导、康复指导等,使其充分认识血友病,从而降低病死率和致残率,不断提高血友病儿童的生活质量^[9,10]。

血友病管理指南指出在所有血友病病例中,约1/3者为自发突变所致,之前没有家族史^[11]。另有研究从分子生物学角度分析,约30%新诊断的血友病是由基因突变引起,无家族史^[12]。本资料中无家族史患者多达56.63%,与首都医科大学附属北京儿童医院的数据相近^[13]。另有15.58%的患者家族史情况不详。统计数据与国外研究数据出入较大,这可能与我国早年对血友病认识不足,诊断率低,没有明确家族史记录等因素有关。按照血友病大规模流行病学调查推算,我国13亿人口至少有65000~100000例血友病患者^[3]。而另一项报道显示2012年底我国登记的血友病患者仅为10600例^[14]。数据上的巨大差异反映出我国血友病在登记管理方面存在不足。因此,加强血友病的宣传力度,提高血友病的社会认知及早期诊断,做好对血友病患者的登记工作至关重要。

目前,国内尚缺少血友病综合管理的研究和经验,登记系统仍不完善,这需要各级卫生部门加强对血友病中心的建设力度,加强医务人员培训及血友病宣传,增大资源投入,实现更加规范化、专业化、科学化的血友病登记与管理模式,切实、有效地帮助患者避免残疾,鼓励其参与社会活动和生活自理,不断提高血友病患儿的生活质量。

(转第141页)

72h 的方法,促进皮瓣静脉回流,未再发生皮瓣静脉淤血的情况。

由此得出结论,面部穿支皮瓣应用灵活,易于切取,血供可靠,应用面部知名血管为蒂的穿支皮瓣可以修复多种类型的面部缺损,其供区畸形较小,供区组织与受区颜色及质地接近,可获得满意的临床效果。

参考文献

- Blondeel PN, WD Boeckx. Refinements in free flap breast reconstruction; the free bilateral deep inferior epigastric perforator flap anastomosed to the internal mammary artery[J]. British journal of plastic surgery, 1994, 47(7): 495-501
- Allen RJ, P. Treece. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction[J]. Annals of Plastic Surgery, 1994, 32(1): 32-38
- Mardini S, FC Tsai, FC Wei. The thigh as a model for free style free flaps[J]. Clinics in Plastic Surgery, 2003, 30(3): 473
- Blanco - Dávila F, Arrendondo G, De La Garza O, *et al.* Anatomical study of the blood supply to the skin in rhytidectomy[J]. Aesthetic Plastic Surgery, 1995, 19(2): 175-181
- Xiong SH, Cheng XD, Xu DC, *et al.* Facial subdermal vascular network flap: anatomic study and clinical application[J]. Surgical and radiologic anatomy : SRA, 2002, 24(5): 258-264
- Hofer SO, N A Posch, X Smit. The facial artery perforator flap for reconstruction of perioral defects[J]. Plastic and Reconstructive Surgery, 2005, 115(4): 996-1003; discussion 1004-1005
- Ishihara T, Igata T, Masuguchi S, *et al.* Submental perforator flap: location and number of submental perforating vessels[J]. Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery, 2008, 42(3): 127-131
- Bozиков K, Shaw - Dunn J, Soutar DS, *et al.* Arterial anatomy of the lateral orbital and cheek region and arterial supply to the "peri - zygomatic perforator arteries" flap[J]. Surgical and radiologic anatomy :

SRA, 2008, 30(1): 17-22

- Sohn WI, Choi JY, Seo BF, *et al.* Reconstruction of nasal ala with nasolabial perforator flap after cancer removal[J]. Head & neck oncology, 2012, 4(4): 83
- Ng ZY, QA Fogg, T Shoaib. Where to find facial artery perforators: a reference point[J]. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 2010, 63(12): 2046-2051
- Qassemayr Q, E Havet, R Sinna. Vascular basis of the facial artery perforator flap: analysis of 101 perforator territories[J]. Plastic and Reconstructive Surgery, 2012, 129(2): 421-429
- Koshima I, Yamamoto T, Narushima M, *et al.* Perforator flaps and supermicrosurgery[J]. Clinics in plastic surgery, 2010, 37(4): 683-689, vii-iii
- Kannan RY, BS Mathur. Perforator flaps of the facial artery angiosome [J]. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 2013, 66(4): 483-488
- Karsidag S, Ozcan A, Sumer O, *et al.* Single - stage ala nasi reconstruction: lateral nasal artery perforator flap [J]. The Journal of craniofacial surgery, 2010, 21(6): 1887-1889
- Kim, SW, YH Kim, JT Kim. Angular artery perforator - based transposition flap for the reconstruction of midface defect[J]. International journal of dermatology, 2012, 51(11): 1366-1370
- Yamauchi M, Yotsuyanagi T, Yamashita K, *et al.* The reverse superficial temporal artery flap from the preauricular region, for the small facial defects[J]. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 2012, 65(2): 149-155
- Zhu, L, Qiao Q, Liu Z, *et al.* Treatment of divided eyelid nevus with island skin flap: report of ten cases and review of the literature[J]. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery, 2009, 25(6): 476-480

(收稿日期:2016-01-23)

(修回日期:2016-01-29)

(接第 188 页)

参考文献

- 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血友病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 212-213
- 邓家栋. 临床血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2001: 1394-1408
- 李亚洁, 钟小红, 孙竞. 血友病综合关怀模式的发展现状[J]. 中华护理杂志, 2007, 42(8): 732-734
- 赵华, 赵全红, 郭玉林. 血友病患者未进行信息登记的原因分析 [J]. 中华护理教育, 2014, 11(3): 217-219
- 郭晔, 张磊, 竺晓凡, 等. 儿童血友病 429 例临床回顾分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(4): 292-295
- 吉承玲, 余菊, 吴玉梅, 等. 血友病患者健康教育管理模式初探 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(16): 65-70
- 李信业, 张心声, 房云海, 等. 山东省血友病综合关怀工作模式探讨[J]. 社区医学杂志, 2011, 9(23): 1-2
- Traore AN, Chan AK, Webert KE, *et al.* First analysis of 10 - year trends in national factor concentrates usage in haemophilia; data from CHARMS, the Canadian Hemophilia Assessment and Resource Man-

agement System[J]. Haemophilia, 2014, 20(4): 251-259

- Evatt BL. Demographics of hemophilia in developing countries[J]. Semin Thromb Hemost, 2005, 31(5): 489-494
- Mulder K, Cassis F, Seuser DR, *et al.* Risks and benefits of sports and fitness activities for people with haemophilia[J]. Haemophilia, 2004, 10(4): 161-163
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser - Bunschoten EP, *et al.* Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2013, 19(1): 41-47
- Chalmers E, Williams M, Brennand J, *et al.* Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate[J]. Br J Haematol, 2011, 154(2): 208-215
- 吴润晖, 吴心怡, 冯涛, 等. 儿童血友病病人临床资料及现状分析[J]. 血栓与止血学, 2008, 14(3): 116-120
- 唐凌, 吴润晖, 吴心怡, 等. 中国儿童血友病诊断现状——单中心 13 年 417 例儿童血友病数据分析[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(3): 97-101

(收稿日期:2015-11-24)

(修回日期:2015-12-07)