

超声检查对血友病患者膝关节状况评估的应用价值研究

申飞¹, 张群霞², 周慷¹, 邓建川¹, 谭小燕¹, 陈妹^{1△}, 娄世锋¹

(重庆医科大学附属第二医院:1.血液科;2.超声科 400010)

[摘要] **目的** 探讨超声检查对血友病患者膝关节状况评估的应用价值。**方法** 收集 44 例血友病患者中 70 个膝关节行超声检查,其中 11 例小于 18 岁患者中 16 个膝关节完成磁共振成像(MRI)检查,同时对膝关节按照 2.1 版血友病关节健康评估表(HJHS)评价其健康状况,分析超声评分与年龄及出血次数的相关性,以及与 MRI 评分和 HJHS 评分之间的关系。**结果** 血友病关节病变严重程度与血友病的严重程度无相关性($F=0.013, P=0.987$),随着年龄增加、出血次数增多,膝关节病变加重。关节病变早期的滑膜增厚及软骨改变的检出,超声及 MRI 检查无差异($P>0.05$)。超声评分、MRI 评分、HJHS 之间存在明显相关性($P<0.05$)。**结论** 超声对于血友病性关节病的早期诊断有重要意义。

[关键词] 血友病;膝关节;超声检查;磁共振成像

[中图分类号] R554+.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)28-3922-03

Application value of ultrasound examination for evaluating knee joint status in patients with hemophilia

Shen Fei¹, Zhang Qunxia², Zhou Kang¹, Deng Jianchuan¹, Tan Xiaoyan¹, Chen Shu^{1△}, Lou Shifeng¹

(1. Department of Hematology; 2. Department of Ultrasonography, Second Affiliated

Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To study the application value of ultrasound(US) examination for evaluating the knee joint status in the patients with hemophilia. **Methods** The US examination data of 44 patients (70 knee joints) with hemophilia were collected, among them 11 cases aged below 18 years old, 16 knee joints completed the MRI examination, meanwhile the knee joint health status was evaluated by adopting the 2.1 version of hemophilia joint health assessment (HJHS) form. Then the correlation between the US score with the age and bleeding times and the relation between MRI score with HJHS score were analyzed. **Results** The severity of hemophilia arthropathy had no obvious correlation with hemophilia severity ($F=0.013, P=0.987$). With the age increase and bleeding frequency increase, the knee joint lesion was aggravated. The detection of early synovial thickening and cartilage change in arthropathy had no obvious difference between US and MRI examinations ($P>0.05$); the obvious correlation existed among US score, MRI score and HJHS ($P<0.05$). **Conclusion** US has an important significance for the early diagnosis of hemophilic arthropathy.

[Key words] hemophilia; knee joint; ultrasonography; magnetic resonance imaging

血友病是由于凝血因子Ⅷ或Ⅸ缺乏所致的一种常见的 X 染色体连锁隐性遗传性出血性疾病,根据凝血因子缺乏类型不同,可分为血友病 A(凝血因子Ⅷ缺乏)和血友病 B(凝血因子Ⅸ缺乏),其中根据不同凝血因子Ⅷ(FⅧ)活性(FⅧ:C)/凝血因子Ⅸ(FⅨ)活性(FⅨ:C)水平可分为轻型(FⅧ:C 或 FⅨ:C $>5\% \sim 40\%$)、中型(FⅧ:C 或 FⅨ:C 在 $1\% \sim 5\%$)、重型(FⅧ:C 或 FⅨ:C $<1\%$)^[1]。关节出血是血友病的特点之一,反复出血可导致关节损害严重。由于诸多客观原因,我国血友病的防治与发达国家相比差距大,关节功能障碍发生率很高,膝关节是常受累的靶关节之一^[2],一旦受损,将不同程度影响患者的生活质量。尽早预防治疗及对靶关节病变的早期监测,是防止关节损害最有效的方法, MRI 是目前血友病关节病变较准确的检查方法,但由于其费用昂贵、检查要求高等限制其应用。超声因其方便、经济、安全等特点,近几年在血友病性关节病评估检查中越来越普遍。本研究探讨超声检查对血友病膝关节状况评估的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 44 例重庆市血友病信息管理中心的血友病患者膝关节 70 个,均为男性,年龄 5~48 岁,平均 (23.43 ± 11.89) 岁。全部病例符合 2013 年血友病诊断与治疗中国专家共识的诊断标准^[1],既往出现膝关节出血次数大于或

等于 1 次/年,无关节腔注射治疗史,排除关节畸形、恶性肿瘤、骨性关节炎及过敏性紫癜等其他类型关节炎。患者及家属均知情同意。

1.2 仪器 超声:应用 Philips iU22 超声诊断仪器, L12-5 高频线阵探头,频率 5~12 MHz。MRI:应用 3.0 T 的 Philips MR 扫描仪,扫描序列 FSE-T1WI、FSE-T2WI、FSE-PDWI。FSE-T1WI, TR/TE=540/13 ms; FSE-T2WI, TR/TE=2 840/73.4 ms, 矩阵 288×256 ; FSE-PDWI, TR/TE=2 880/26.1 ms, 矩阵 320×256 , FOV 20×20 mm。

1.3 方法

1.3.1 调查问卷 采用问卷调查收集患者年龄、血友病类型、关节出血时间及出血次数等资料。

1.3.2 超声检查 采用血友病早期关节病变评分系统(HEAD-US)^[3],观察滑膜增厚、软骨改变、骨质改变等,总分 8 分,同时观察含铁血黄素沉积、关节积液等,对关节病变程度进行评估。

1.3.3 MRI 检查 采用世界血友病联盟(World Federal of Hemophilia, WFH)国际血友病预防治疗研究组(international prophylaxis study group, IPSG)影像评估组织于 2012 年制定的 MRI 评分系统^[4],观察关节积液/积血、滑膜增厚、含铁血黄素沉积及骨表面破坏、关节面下骨囊肿形成、关节软骨退化等

6 方面,总分 17 分,对关节病变严重程度进行评估及量化。

1.3.4 血友病关节状况评估 采用 2.1 版血友病关节健康评估表(HJHS)量化^[5],观察膝关节肿胀情况及其持续时间、肌肉萎缩情况、屈曲及伸展度降低程度、活动时关节捻发音关节疼痛等 7 个方面,总分 16 分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验。以多元线性回归方法观察关节超声改变与关节出血及年龄之间关系,计量资料组间采用单向方差分析(One way-ANOVA),以 Spearman 相关系数分析观察血友病组膝关节超声及 MRI 与 HJHS 之间的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 44 例患者共 70 个膝关节接受超声检查,均为血友病 A 型,其中重型 30 例,中型 12 例,轻型 2 例。11 例患者 16 个膝关节同时接受 MRI 检查,年龄均小于 18 岁。超声检查 2~8 分,平均(4.790 ± 1.623)分;出血情况(1~8) × 5 次/年,平均(3.500 ± 1.871) × 5 次/年;MRI 检查 1~9 分,平均(5.690 ± 2.522)分。

2.2 不同程度血友病患者膝关节超声检查情况 轻型、中型、重型血友病患者膝关节超声评分比较,差异无统计学意义($F = 0.013, P = 0.987$)。见表 1。

表 1 不同程度血友病患者膝关节超声评分情况

血友病分型	关节数 [n(%)]	膝关节超声评分(分)	
		平均	95% CI
轻型	3(4.29)	4.67	4.00~5.00
中型	17(24.28)	4.94	4.20~5.68
重型	50(71.43)	4.41	4.27~5.28

2.3 不同年龄血友病患者膝关节超声检查情况 年龄大于或等于 18 岁膝关节 45 个,年龄小于 18 岁膝关节 25 个,两组患者关节积液与滑膜增厚发生率无明显差异($P > 0.05$),而含铁血黄素沉积、软骨改变、骨侵蚀发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同年龄组血友病患者膝关节超声检查情况[n(%)]

年龄	关节积液	滑膜增厚	含铁血黄素沉积	软骨改变	骨侵蚀
<18 岁	17(68.0)	22(88.0)	5(20.0)	15(60.0)	14(56.0)
≥18 岁	27(60.0)	41(91.1)	22(48.9)	39(86.6)	38(84.4)
χ^2	0.441	0.173	5.661	6.481	6.807
P	0.507	0.678	0.017	0.011	0.009

2.4 膝关节超声评分与关节出血及年龄之间的关系 采用多元线性回归方法,以关节超声改变为因变量,以患者的关节每年出血次数及年龄为自变量,膝关节超声评分与患者年龄、出血次数呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 膝关节超声评分与关节出血及年龄之间的关系

模型	非标准化系数		标准化系数	t	Sig.
	B	标准误差	试用版		
常量	1.842	0.602		3.063	0.003
出血次数	0.253	0.095	0.292	2.654	0.010
年龄	0.088	0.015	0.643	5.844	0.000

2.5 超声检查与 MRI 检查比较 16 个膝关节的超声及 MRI 检查中,在滑膜增厚及软骨改变方面,超声及 MRI 检查无明显差异($P > 0.05$),而在含铁血黄素沉积、骨表面侵蚀及骨软骨下囊肿检出方面,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 膝关节超声与 MRI 检查比较(n)

项目	滑膜增厚	软骨改变	含铁血黄素沉积	骨表面侵蚀	骨软骨下囊肿
超声检查	14	12	2	10	1
MRI 检查	15	7	8	15	8
χ^2	0.368	1.804	5.236	4.571	7.575
P	0.554	0.179	0.022	0.033	0.006

2.6 超声评分与 MRI 评分及 HJHS 的相关性分析 三者之间存在相关性。见表 5。

表 5 超声评分与 MRI 评分及 HJHS 相关性分析

项目	r	P
MRI 评分与 HJHS	0.640	0.008
超声评分与 HJHS	0.659	0.005
MRI 评分与超声评分	0.702	0.002

3 讨 论

血友病是一组 X 性联隐性遗传的出血性疾病,以关节、肌肉、内脏和深部组织自发性出血或轻微外伤后出血不止为特征,其中关节出血最为常见^[6]。反复关节出血将相继出现关节肿痛、关节活动受限、肌肉萎缩、骨质疏松及关节间隙变窄、软骨下骨囊性破坏等,最终发展成血友病性关节炎,且随年龄增长,上述病变愈发明显。一般血友病性关节炎的病理过程分为单纯积血期、全关节炎期及修复期 3 期^[7],其发病机制考虑与软骨细胞凋亡所致的软骨改变、细胞因子异常表达所致滑膜炎、原癌基因的表达所致滑膜炎等相关^[8]。血友病性关节炎严重影响患者的生活^[9],由本研究可知,关节改变受出血次数、年龄等影响,因此,对其的预防治疗及评估就尤为重要。

血友病性关节炎的防治,首选预防治疗,一经诊断,通过长期规律的因子注射,维持体内因子浓度在中度水平($> 1\%$),从而减少出血发生频率,保护关节功能。研究发现,儿童时期预防治疗在年均关节出血次数的改善率方面优于成人时期预防治疗,而成人时期预防治疗于生活质量改善方面明显优于儿童期预防^[10]。本研究中,均为按需治疗,故无论成人组或未成年组,于关节积液、滑膜增厚、软骨改变、骨侵蚀等各方面检出率均超过 40%,关节损害重。另相关文献报道,血友病患者普遍存在骨密度低,仅为健康儿童的 80% 甚至更低^[11],故可在预防治疗基础上,通过适量的锻炼使肌肉发达,有助于提高或维持血友病患儿的骨密度,也可减少关节病的发生。

在本研究中,血友病性关节炎病情与血友病的严重程度无明显关系,与李军等^[12]研究结果一致,同时提示关节病变的严重程度与关节出血情况及年龄增长呈正相关。

评估血友病性关节炎状况包括临床评估及影像学评估等,影像学评估包括 MR、超声、CT 及 X 线检查等,目前评估血友病性关节炎 MRI 及超声检查最常见。MRI 有较高的软组织分辨率,是目前评估血友病患者是否有血友病性关节炎及其严重程度的金标准^[13],且 IPSPG 评分系统将 MRI 图像异常征象量化,可早期发现关节面的微小病灶^[14],但 MRI 花费高,检查时间长,若儿童检查需镇静,限制其临床应用。超声作为一种

有效、快捷、安全的检查方法,且在诊断滑膜病变及软骨方面有一定的优势^[12],越来越多的用于临床。本研究结果显示,超声与 MRI 存在显著相关性,且在滑膜增厚及软骨改变方面,超声及 MRI 检出率无明显差异,故超声在发现早期血友病性关节炎方面具有优势,可作为早期评估血友病患者膝关节最佳选择之一。

本研究结果显示,超声评分与 HJHS 存在明显相关($r=0.659, P<0.05$),与 Oymak 等^[15]研究一致, MRI 评分与 HJHS 评分明显相关($r=0.640, P<0.05$),其对比结果与超声评分无明显差异,故超声及 MRI 均能有效评估血友病性关节炎的健康状况。

参考文献

- [1] 中华医学会血液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组[J]. 中华血液学杂志, 2013,34(5):461-463.
- [2] 孙淑娟,张磊,杨仁池,等. 血友病骨关节病 101 例 X 线表现及临床分析[J]. 中国综合临床, 2006,22(4):326-328.
- [3] Martinoli C, Della Casa Alberighi 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.
- [4] Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group[J]. Haemophilia, 2012,18(6):962-970.
- [5] Yesim Oymak MD, Aysen T. The effectiveness of tools for monitoring hemophilic arthropathy[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015,37(2):e80-85.
- [6] Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. The Orthopaedic Outcome Study G: A longitudinal study of ortho-

paedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs[J]. J Int Med, 1994,236(4):391-399.

- [7] 李景学,孙鼎元. 骨关节线诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:448-449.
- [8] vliisen K, Kristensen AT, Jensen AL, et al. IL-1 beta, IL-6, KC and MCP-1 are elevated in synovial fluid from haemophilic mice with experimentally induced haemarthrosis[J]. Haemophilia, 2009,15(3):802-810.
- [9] Stephensen D, Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic comorbidities in the elderly haemophilia population: a review[J]. Haemophilia, 2013,19(2):166-173.
- [10] 李志涛,孙竞,杨欢,等. 儿童与成人重型血友病 A 患者低剂量预防治疗效果的比较[J]. 广东医学, 2016, 37(16):2406-2409.
- [11] Ranta S, Valta H, Viljakainen H, et al. Hypercalciuria and kidney function in children with haemophilia[J]. Haemophilia, 2013,19(2):200-205.
- [12] 李军,丁晓玲,杨仁池,等. 血友病性膝关节病的超声特点[J]. 中华血液学杂志, 2015,35(5):434-437.
- [13] 余卫,林强,尚伟,等. 血友病关节炎变的 X 线、CT 和 MR 影像比较分析[J]. 中国放射学杂志, 2007, 41(2):187-190.
- [14] Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children[J]. Haemophilia, 2008,14(2):303-314.
- [15] Oymak I, Yildirim AT, Yaman Y, et al. The effectiveness of tools for monitoring hemophilic arthropathy[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015,7(2):e80-85.

(收稿日期:2017-04-14 修回日期:2017-06-10)

(上接第 3921 页)

- [2] Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review[J]. Anesthesiology, 2007,106(3):572-590.
- [3] Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2008,108(1):8-17.
- [4] Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders[J]. Curr Opin Crit Care, 2011,17(4):376-381.
- [5] Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003,17(2):259-272.
- [6] Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. Chest, 2005, 128(5):3664-3670.
- [7] Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery[J]. Br J Psychiatry, 2014, 204(3):188-193.
- [8] Wang W, Wang Y, Wu H, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention[J]. Med Sci Monit, 2014, 20:1908-1912.

- [9] Drummond GB. The assessment of postoperative mental function[J]. Brit J Anaesthesia, 1975,47(2):130-142.
- [10] Dong Y, Zhang G, Zhang B, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels[J]. Arch Neurol, 2009, 66(5):620-631.
- [11] Vlisides P, Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update[J]. Curr Pharmaceut Design, 2012, 18(38):6232-6240.
- [12] Qiao Y, Feng H, Zhao T, et al. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation[J]. BMC Anesthesiol, 2015,15:154.
- [13] Le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez FJ, et al. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment[J]. Anesthesiology, 2012,116(4):779-787.

(收稿日期:2017-05-18 修回日期:2017-07-06)