

血友病性关节炎的康复治疗进展

徐丹¹, 陶陶², 张继荣³

【关键词】 血友病; 关节炎; 康复治疗

【中图分类号】 R49; R684.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2018.06.021

血友病是一种伴性染色体隐性遗传的先天出血性疾病,最早于19世纪在欧洲被人们认识和了解。由于X染色体上基因缺陷导致血浆中凝血因子活性降低或改变。血友病的遗传特点是男性发病,女性携带,女性发病罕见^[1]。血友病还具有出生即有、反复出血、伴随终生等特点,其中关节出血最为常见,关节反复出血可导致血友病性关节炎。凝血因子Ⅷ缺乏导致血友病A,占85%;凝血因子Ⅸ缺乏导致血友病B,占15%;凝血因子XI缺乏症在我国极为罕见^[2]。研究报道血友病A比血友病B更严重^[3]。尽管仅缺乏一个因子,但如果未能接受及时、正确的诊断和治疗,不仅影响患者的生活和工作,还可致残致畸,严重者甚至危及生命。近几十年来,医疗水平的提高以及人们对血友病的重视使血友病的死亡率有所下降,但是我国血友病的治疗事业起步较晚,血友病性关节炎的发生发展仍未得到有效的预防和治疗,是临床医生和广大患者关注的重点^[4]。本文就血友病性关节炎的康复治疗进展作一综述。

1 血友病的出血特点

血友病患者的身体各个部位都有可能发生出血,关节出血的发生率最高,占有所有出血的70%~80%^[5];肌肉出血次之,常见于腓肠肌、股四头肌、髂腰肌及前臂肌群;内脏出血(如腹膜后、肾脏、脾脏及消化道出血)较少见但病情较重;颅内出血是血友病患者最危重的出血,患者预后差、死亡率高;皮下、鼻、口腔、咽喉及眼等特殊部位也可能发生出血^[6]。血友病出血及并发症涉及全身各个系统、各个器官,仅凭血液科难以完全胜任血友病患者综合、全面而系统的治疗,需要多学科协作诊断和治疗。

根据血浆中凝血因子的浓度可将血友病分为三类:重型:FⅧ/Ⅸ浓度<1%,约占70%^[7];中型:FⅧ/

Ⅸ浓度1%~5%;轻型:FⅧ/Ⅸ浓度:5%~40%。轻型血友病极少有自发出血,常由明显外伤引起;中型血友病常在诱因后出血;而重型患儿可在无明显外伤时自发出血。血友病患者第一次出血通常发生在1~3岁,疾病的进展速度取决于血肿的数量^[8]。

血友病患者的直系女性亲属(母亲,姐妹,女儿)可能是血友病携带者,应检测血浆中凝血因子的水平以明确诊断。血友病携带者虽然无日常出血表现,但凝血因子浓度常处于轻度缺乏水平,在创伤或手术如拔牙、各种手术及穿刺术时可能面临出血危险,如需进行这些操作应先补充足够的凝血因子。女性携带者还可表现为月经量过多,产后出血等,不容忽视^[9]。

2 血友病性关节炎的临床表现

凝血因子缺乏导致血液从滑膜内的血管流入关节腔引起关节出血,关节急性出血初期表现为关节的僵硬、刺痛,逐步发展为关节肿胀、疼痛及皮温升高。初期X线片观察不到关节腔内的出血改变而不能提供有力的诊断依据,而超声或磁共振可以观察到关节腔内出血,但血友病出血的严重程度与出血持续时间成正比,应以临床判断为主,不要等待影像学检查证据而耽误治疗^[10]。大量出血或反复出血以后,红细胞中的铁沉积在关节滑膜中,造成滑膜的增生以及滑膜内毛细血管的增生,进而导致滑膜炎。增生的滑膜内炎性细胞产生的酶和细胞因子会破坏关节软骨和骨,导致关节间隙变窄。各种原因引起的疼痛和关节病变导致患者关节活动受限、关节周围肌肉萎缩,关节挛缩、变形,最后发生发展为血友病性关节炎。

重型血友病患者首次关节出血一般发生在2岁左右,关节出血的发生率随着年龄增长而逐年提高。反复的关节出血易集中在1~2个关节,血友病常累及膝、踝、肘及腕关节,以膝关节最常见,约占49.3%,且关节出血多见于血友病A^[11]。

3 血友病的康复治疗

以往,血友病作为出血性疾病而为康复治疗所忽视。目前,血友病的治疗采取多学科综合治疗模式,包

收稿日期:2017-10-26

作者单位:1. 武汉大学中南医院,武汉 430000;2. 贵州省人民医院,贵阳 550002;3. 贵州医科大学附属医院,贵阳 550002

作者简介:徐丹(1993-),女,技师,主要从事骨关节康复方面的研究。

通讯作者:陶陶,835707237@qq.com

括血液科、儿科、康复科、影像科、骨科及口腔科等。康复治疗是以血友病患者为中心,在完善评估的基础上,根据患者的实际情况制定个体化的治疗方案,但患者接受康复治疗前必须保证出血已停止^[12]。

3.1 关节内出血的康复治疗 一般采取凝血因子的替代治疗以控制关节急性出血,多次少量输入较单次大量输入效果更佳。我国血友病患者受经济压力和凝血因子缺乏等因素的限制,凝血因子替代治疗以按需治疗为主。但大量输注凝血因子可能出现凝血因子抑制物的产生、溶血性贫血、肝炎和艾滋病等并发症^[13]。在控制出血的同时可配合采取 RICE(休息、冰敷、加压、抬高)的治疗措施以减轻肿胀。值得注意的是,凝血因子的活性受温度的影响,冰敷时皮温必须保持在37℃左右。出血期间还可配合使用矫形器具固定出血关节,使用拐杖或助行器减轻负重,保证出血关节得到足够的休息,避免再次出血。患者还可服用药物缓解疼痛和炎症,如阿片类和对乙酰氨基酚类药物,但禁止服用非甾体抗炎药等可加重出血的药物^[14]。出血停止后,在凝血因子的预防治疗前提下尽早行康复治疗以恢复关节功能,包括物理因子治疗和运动治疗,物理因子治疗包括冷疗、超声波治疗、经皮神经肌肉电刺激、低频脉冲磁疗、脉冲短波及激光等促进血肿的吸收,缓解疼痛^[15]。同时在康复医生和治疗师的指导下行运动治疗,早期行肢体等长收缩训练,中期行关节松动、肌力训练、牵伸训练等维持关节活动度和恢复肌力,还应行本体感觉训练以加强患者的本体感觉及平衡。如果受累关节为膝关节,还应注意髌骨的被动活动以防止粘连。

3.2 滑膜炎的康复治疗 关节出血使关节腔内含铁血黄素沉着,导致原本薄且缺乏血供的滑膜逐渐变为肿胀且富含血供的增生的滑膜组织,时间长了容易导致持续的滑膜炎,增生的滑膜组织脆弱、易碎,这样的关节更易出血^[16]。因此,为了防止关节反复出血需尽早治疗病变关节的滑膜炎。滑膜炎的最佳的治疗原则是凝血因子替代治疗与康复治疗相结合,将直流电离子导入法与药物相结合可以促进血肿的吸收,缓解炎症。水疗、超声波疗法、激光及适当的电疗可减轻疼痛,减少渗出^[17]。应根据患者的运动功能采取适当的运动治疗以维持关节活动度,控制肌肉力量和本体感觉。治疗师手法要轻柔,询问患者感觉,避免再次出血。若常规治疗3~6个月仍无明显疗效,提示发展为慢性滑膜炎,此时可行滑膜切除术,以切除炎症滑膜,控制关节反复出血,避免进一步破坏关节软骨而造成不可逆损害。临床上常用的滑膜切除术包括关节镜下滑膜切除术、化学性滑膜切除术及放射性滑膜切除术。

其中,放射性滑膜切除术是目前治疗慢性滑膜炎最有效、花费少、损伤小的治疗方法,是在关节腔内注射放射性同位素,使增生的滑膜组织稳定,减少反复出血^[18]。

3.3 关节软骨破坏的康复治疗 关节出血和滑膜炎若未能得到及时、有效的控制,滑膜组织内的炎性细胞产生的酶和各种化学因子就会破坏关节软骨。此外,关节腔内的积血还能通过铁催化的活性氧中间产物诱导软骨细胞的凋亡^[19]。血液进入关节腔内即可触发软骨细胞的凋亡,这一过程可与滑膜炎平行发生,甚至发生在滑膜炎之前^[20]。血液甚至可以穿透软骨,聚集在软骨下,形成软骨下囊肿,进而不可逆加重骨的破坏。此阶段的康复治疗以消除炎症,缓解疼痛,维持关节活动,增强肌力,减少负重对关节面的冲击为主^[21]。水疗,超声波疗法,冷疗,电疗等均能缓解疼痛,改善患者的症状。物理治疗师应始终遵循循序渐进的治疗原则,以避免运动量过大而诱发再次出血。

3.4 关节畸形的康复治疗 各种原因引起的疼痛和软骨及骨的病变都影响患者的关节活动,肌肉力量下降,导致关节活动受限,强直,甚至变形,使关节畸形的发生率不断增加。除常规的物理治疗和运动治疗外,矫形器及辅助具的正确使用可降低血友病患者的功能障碍程度,提高社会参与度。人工关节置换术或关节成形术可减轻患者疼痛,切除滑膜并减少出血,挽救受损的关节功能,是治疗血友病性关节炎的可靠办法。边焱焱等^[22]采用髁限制性假体治疗严重毁损型血友病性关节炎患者,获得了良好疗效。研究报道^[23],与骨性关节炎相比,血友病性关节炎患者的骨质更差,关节挛缩和畸形更明显,对关节置换术的要求更高,手术治疗前应补充足够的凝血因子,且需掌握手术禁忌症。术后应坚持做康复治疗,以防出现血栓等并发症。当血友病累及踝关节时,关节内反复出血、疼痛,患者习惯性保持踝跖屈,踝关节及周围肌肉病变可导致跟腱挛缩,严重时可导致足下垂及马蹄内翻足畸形,影响步态,患者容易扭伤、跌倒,并诱发反复出血。此类患者可考虑行跟腱延长术及关节融合术以减轻疼痛,矫正畸形,并结合物理因子治疗,运动治疗及步态训练改善足踝部功能,还可使用矫形鞋帮助控制踝关节稳定性^[24]。若肘关节或腕关节受累,则患者的上肢功能必将受到一定程度的限制,日常生活活动能力会降低,除了上述理疗和运动治疗外,还需介入作业治疗,以提高患者的日常生活活动能力及患者的生活质量。

3.5 血友病性关节炎的体育运动 近年来越来越多的报道支持体育运动对血友病是有利的,适当的体育运动可以提高肌肉的感知能力,增强受累关节的稳定

性,增加骨密度,延缓骨质疏松的发生,还可以减少出血的发生,且出血的严重程度也降低^[25]。但值得注意的是没有哪一项运动是绝对安全的,参与一项运动前应有足够的热身,了解运动规则和运动风险是必须的,且需佩戴相应的运动装备。推荐患者每日参与30~60min的低风险运动,如游泳、散步、骑单车等,不建议患者参加剧烈的高风险运动,如武术、篮球等^[26]。但有趣的是有些患者多年从事高风险运动也未出现出血,这可能与个体差异有关,应根据患者的情况和环境选择合适的运动^[27]。参加体育运动还有助于帮助患者融入社会,增强自信心。

3.6 血友病性关节炎的心理治疗 血友病在造成患者身体疾病的同时也给患者及家人的心理带来巨大的创伤。对血友病患者进行调查发现治疗不及时、长期反复的出血、学习、生活、工作及婚姻不理想等因素都会使血友病患者的心理健康水平低于普通人^[28]。患者常常出现焦虑、抑郁、悲观、恐惧及自卑等负面情绪。近年来,相关研究证实了心理治疗的有效性,适当的介入心理治疗可以消除患者和家属的心理顾虑,以积极的态度面对疾病^[29]。将心理治疗与音乐、书法、太极拳等活动相结合,既可舒缓负面情绪,还可锻炼身体。除一对一治疗外,还可采取团体治疗的方式给患者营造一个良好的氛围,促进患者之间的交流与分享,让患者感受到集体的力量,帮助患者建立战胜疾病的信心^[30]。同时组织对家属的座谈辅导与健康教育,并积极呼吁医保政策的改善和社会救助的参与,改善患者及家属的心理状况。

4 展望

研究报道,基因治疗是唯一可能根治血友病的治疗方法,但目前仍处于探索和研究阶段^[31]。单一的凝血因子替代疗法虽然能有效控制出血,但无法满足大多数患者回归社会的需求。关节病变仍是目前困扰我国血友病患者的主要问题,一些患者可能在预防治疗后无关节出血或较少关节出血的情况下发生关节病变进展^[32]。对此,应采取包含康复治疗在内的多学科治疗模式,在适当的时机介入康复治疗,可最大限度地减少患者的功能障碍,提高生活质量,帮助患者重返社会。

【参考文献】

- [1] Chai-Adisaksotha C, Hillis C, Thabane L, et al. A systematic review of definitions and reporting of bleeding outcome measures in haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2015, 21(6):731-735.
- [2] 刘丹娟,李莉艳,李强,等. 31例B型血友病患者凝血因子Ⅸ基因突变研究[J]. *重庆医学*, 2012, 41(12):1168-1170.
- [3] Melchiorre D, Linari S, Manetti M, et al. Clinical, instrumental serological and histological findings suggest that hemophilia B may be less severe than hemophilia A[J]. *Haematologica*, 2016, 101(2):219-225.
- [4] 刘颖,赵宏,陈丽霞,等. 成年血友病患者生活质量及其影响因素分析[J]. *中国康复*, 2017, 32(1): 33-36.
- [5] Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. Searching for the role of primary prophylaxis in preventing inhibitor development in hemophilia A[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(9):1954-1960.
- [6] 吴润晖. 血友病特定出血部位的治疗[J]. *中国小儿急救医学*, 2013, 20(2): 123-126.
- [7] Santos A. Genetic and immunologic aspects related to the development of inhibitors in haemophilia A and B[J]. *Campina*, 2011, 189:1-189.
- [8] Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol[J]. *Haemophilia*, 2007, 13(3):293-304.
- [9] Kulkarni R. Improving care and treatment options for women and girls with bleeding disorders[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95(81): 2-10.
- [10] Soliman M, Daruge P, Dertkigil SSJ, et al. Imaging of haemophilic arthropathy in growing joints: pitfalls in ultrasound and MRI[J]. *Haemophilia*, 2017, 23(5):660-672.
- [11] Pergantou H, Platokouki H, Matsinos G, et al. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children[J]. *Haemophilia*, 2010, 16(1):124-129.
- [12] 杨朝辉,肖喜玲. 血友病患者健康状态评定[J]. *中国康复*, 2015, 30(4):310-312.
- [13] Kanellopoulou T, Nomikou E. Replacement therapy for coronary artery bypass surgery in patients with hemophilia A and B[J]. *J Card Surg*, 2018, 33(2):76-82.
- [14] Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2005, 31(5): 555-560.
- [15] Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophilic patients[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(1):1-9.
- [16] Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(9): 1895-1902.
- [17] 陈丽霞,华桂如,李清,等. 血友病性慢性滑膜炎的物理治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2004, 19(7):518-520.
- [18] Rezazadeh S, Haghighat A, Mahmoodi M, et al. Synovitis induced by rifampicin in hemophilic arthropathy: a report of 24 treated joints[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(8):963-969.
- [19] Roosendaal G, Lefeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2006, 12(3):117-121.
- [20] Lefeber FP, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2008, 14(4): 3-9.
- [21] 张美英,杨朝辉,王刚. 血友病性关节肌肉疾病的康复评定与治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(6):623-627.
- [22] 边焱焱,翟吉良,彭慧明,等. 髌限制性假体治疗严重毁损性血友病性膝关节炎的疗效观察[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31

- (3): 266-270.
- [23] 翟吉良, 翁习生, 彭慧明, 等. 血友病性关节炎及骨关节炎患者膝关节置换术后出血量的比较[J]. 中国医学科学院学报, 2012, 34(6): 613-616.
- [24] 高鹏, 翁习生, 钱文伟, 等. 血友病性跟腱挛缩症的外科治疗[J]. 中国骨与关节外科, 2014, 7(5): 391-394.
- [25] Goto M, Takedani H, Yokota K, et al. Strategies to encourage physical activity in patients with hemophilia to improve quality of life[J]. J Blood Med, 2016, 7(1): 85-98.
- [26] Schäfer GS, Valderramas S, Gomes AR, et al. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review[J]. Haemophilia, 2016, 22(3): 119-129.
- [27] Gomis M, Querol F, Gallach JE, et al. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review[J]. Haemophilia, 2009, 15(1): 43-54.
- [28] Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many[J]? Haemophilia, 2014, 20(4): 459-463.
- [29] 孙亚超. 心理干预对脑卒中长期卧床患者照顾者负面情绪的影响[J]. 中国康复, 2014, 29(4): 250-252.
- [30] 韩静, 刘均娥. 团体心理干预在乳腺癌患者心理调适中的应用进展[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(5): 608-613.
- [31] Abbasi J. Hemophilia gene therapies show promise[J]. JAMA, 2018, 319(6): 539-540.
- [32] Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, et al. Identification and longterm observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis[J]. Haemophilia, 2012, 18(3): 369-374.

作者·读者·编者

GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》 主要文献类型的著录格式

新版 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》代替 GB/T 7714—2005《文后参考文献著录规则》已于 2015 年 5 月 15 日颁布,并于 2015 年 12 月 1 日起正式实施。为此,将本刊常用的各种类型参考文献的新著录方法及其示例列举如下:

- 1 期刊文献 主要责任者. 题名[J]. 期刊名, 年, 卷(期): 起止页码.
例:郑飞雪, 贝维斯. 辅具适配和环境改造在残疾人社区康复中的实践及启示[J]. 中国康复, 2014, 29(5): 396-398.
- 2 普通图书 主要责任者. 书名[M]. 出版地: 出版者, 出版年: 起止页码.
例:南登昆, 黄晓琳. 实用康复医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 79-80.
- 3 报纸文献 主要责任者. 题名[N]. 报纸名, 出版日期(版面数).
例:谢希德. 创造学习的思路[N]. 人民日报, 1998-12-25(10).
- 4 学位论文 主要责任者. 题名[D]. 大学所在城市: 大学名称, 出版年.
例:孙慧敏. 丰富环境对慢性脑低灌注大鼠认知功能损害的影响[D]. 武汉: 武汉大学, 2010.
- 5 论文集、会议录 主要责任者. 题名[C]. 出版地: 出版者, 出版年.
例:宋晓舒, 程东明. 传统图书馆和数字图书馆[C]. 北京: 科学技术文献出版社, 2002.
- 6 报告 主要责任者. 题名[R]. 出版地: 出版者, 出版年.
例:World Health Organization. Factors regulating the immune response: Report of WHO Scientific Group[R]. Geneva: WHO, 1970.
- 7 标准文献 主要责任者. 标准名称: 标准号[S]. 出版地: 出版者, 出版年: 起止页码.
例:全国信息与文献标准化技术委员会. 文献著录: 第 4 部分 非书资料: GB/T 3972.4—2009[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010: 3.
- 8 电子资源(不包括电子专著、电子连续出版物、电子学位论文、电子专利) 主要责任者. 题名[EB/OL]. 出版地: 出版者, 出版年: 引文页码[引用日期]. 获取和访问路径.
例:萧钰. 出版业信息化迈入快车道[EB/OL]. (2001-12-19)[2002-04-15]. http://www.creader.com/news_20011219/200112190019.html.
注:文献作者小于 3 个,全部著录;大于 3 个,著录时保留前 3 个,其余用“等”(外文用“et al”)代替。外国作者采用姓在前、名取首字母置后的方式著录。