

血友病的综合康复治疗—附 67 例病例回顾性分析

王玉洁^a, 王华芳^b, 彭轩^a, 肖喜玲^a, 郑爽^a, 杨朝辉^a

【摘要】 目的:回顾性分析 67 例血友病患者康复治疗期间病例资料,了解血友病关节肌肉病变情况、综合康复治疗方案及疗效。方法:收集 2012 年 1 月~2021 年 7 月在武汉协和医院康复医学科收治,且住院满 3 周的 67 例血友病病例资料。采用血友病关节健康评分(HJHS)与功能独立性评分量表(FISH)评估 3 周综合康复治疗有效性;再发出血次数及抑制物滴度评估安全性。结果:总研究人群在低剂量预防联合康复治疗下 HJHS 及 FISH 治疗 3 周前后评分差异具有统计学意义($P<0.05$)。住院期间仅 1 例(1.5%)重型 HA 外伤后再出血,1 例(1.5%)中间型 HA 产生低滴度($<5\text{BU/ml}$)FVIII 抑制物。结论:血友病患者在低剂量预防治疗联合康复的综合方案下短期内可有效改善血友病关节健康及功能独立性,同时减少出血、抑制物形成等不良事件。

【关键词】 血友病;凝血因子替代治疗;功能独立性评分量表;抑制物

【中图分类号】 R49;R554.1 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2023.09.011

血友病是一种罕见的 X 连锁遗传性出血性疾病,与凝血因子 VIII(FVIII)或凝血因子 IX(FIX)的缺乏相关。通常男性发病,女性被认为是轻度症状的致病基因携带者。根据凝血因子缺乏的类型可将血友病分为血友病 A(Haemophilia A, HA)及血友病 B(Haemophilia B, HB)^[1]。主要临床表现为骨骼肌肉系统出血,占总出血事件的 80%~90%^[2]。骨骼肌肉反复出血导致慢性滑膜炎、退行性关节病变、肌肉萎缩、关节挛缩和畸形,是血友病患者慢性疼痛、活动能力/生活质量下降、残疾的主要原因^[1,3]。凝血因子替代治疗仍是目前血友病治疗的主要手段,旨在保持、提高患者凝血因子水平以防止显著自发性出血,分为定期、规律输注的“预防治疗”和在出血发生时提供输注的“按需治疗”,预防治疗方案按照给予剂量又分为低剂量、中剂量及高剂量水平^[1,4]。世界血友病联盟(World Federation of Hemophilia, WFH)建议定期进行预防治疗以减少出血频率,并结合康复治疗恢复维持正常的关节肌肉结构^[5-6],欧美国家推荐在高剂量预防治疗下实现零出血及维护正常肌肉骨骼功能^[7]。然而,受限于高昂的经济负担,高剂量的预防治疗方案在发展中国家难以实现^[1,8]。国内如何进行血友病的综合康复治疗,相关研究报道较少。本研究回顾分析我科近 10 年的血友病临床资料和综合康复治疗情况,探讨血友病综合康复治疗方案及疗效,为进一步开展血友病的临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月~2021 年 7 月在武汉协和医院康复科收治的 67 例血友病病例,均符合中华医学会血液学分会血栓与止血学组制定的血友病诊断标准^[9];康复治疗时间 ≥ 3 周;且病例资料完整。排除标准:因其他合并疾病(如骨折、肿瘤、类风湿性关节炎、骨关节炎)造成的关节病变;其他(如获得性血友病、血小板减少性紫癜、恶性肿瘤等)血液系统疾病;接受骨关节手术的患者;出血急性期患者;康复治疗小于 3 周;病例资料不全者。研究获得华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会批准,伦理编号:[2022]伦理字(0614-01)。按照血浆凝血因子 FVIII 或 FIX 活性水平将血友病分为重型($<1\%$)、中间型($1\% \sim 5\%$)、轻型($>5\%, \leq 40\%$)^[1,4]。67 例患者均为男性,中位年龄 21(15)岁,中位体重 60(15)Kg。其中轻型 9 例(13.4%),中间型 19 例(28.4%),重型 39 例(58.2%)。47 例(70.1%)因关节病变入院,282 个关节存在 161(57.1%)个关节病变,其中 7 例(14.9%)单关节受累,40 例(85.1%)多关节受累,好发部位为膝关节(73.4%),踝关节(58.5%)及肘关节(39.4%);20 例(29.9%)因髂腰肌出血入院,17 例(85%)存在股神经损伤并发症。HA 和 HB 患者一般资料比较差异无统计学意义。见表 1。

1.2 方法 所有患者均接受 >3 周的康复治疗。康复治疗:据患者具体情况予以个体化的运动疗法与物理因子治疗。运动疗法每日 1~2 次,物理因子治疗每日 1 次。① 运动疗法:出血停止后渐进性对患侧肢体进行增大关节活动度、增强肌力、改善肌肉柔韧性、提高本体感觉等训练。髂腰肌出血患者髋关节伸展活动

收稿日期:2023-03-12

作者单位:华中科技大学同济医学院附属协和医院 a. 康复医学科, b. 血液科,武汉 430022

作者简介:王玉洁(1995-),女,硕士研究生,主要从事血友病康复方面的研究。

通讯作者:杨朝辉,annyhao430@163.com

表 1 67 例血友病患者一般资料

一般资料	总例数	血友病分型		P
		HA(n=57)	HB(n=10)	
年龄(岁)(M(IQR))	21(15)	20(13.5)	24.5(13.4)	0.169*
体重(Kg)(M(IQR))	60(15)	60(15.0)	64(23.4)	0.083*
严重程度(例,n(%))				0.076#
轻型	9(13.4)	9(15.8)	0	
中间型	19(28.4)	13(22.8)	6(60.0)	
重型	39(58.2)	35(61.4)	4(40.0)	
骨骼肌肉病变[例,n(%)]				1.000#
关节病变	47(70.1)	40(70.2)	7(70.0)	
髂腰肌出血	20(29.9)	17(29.8)	3(30.0)	
关节病变部位[例,n(%)]				0.544#
膝关节	69(42.8)	61(42.4)	8(47.0)	
踝关节	55(34.2)	48(33.3)	7(41.2)	
肘关节	37(33.0)	35(24.3)	2(11.8)	
髂腰肌出血[例,n(%)]				1.000#
伴股神经损伤	17(85.0)	15(88.2)	2(66.7)	
无股神经损伤	3(15.0)	2(11.8)	1(33.3)	

注:M(IQR):中位数(四分位距),n(%):例数(%);*P值计算采用 Mann-Whitney U 检验。#P值计算采用 Fisher 精确检验。

度恢复至 0°后开始逐级负重、步态矫正练习。运动疗法以不引起明显疼痛为度,20~40min/次。②物理因子治疗:无热量超短波(40.68MHz,10min/次)、脉冲磁疗(5~10Hz,20min/次)促进血肿吸收、镇痛、消除炎症、促进组织修复;低频神经肌肉电刺激(45Hz,15min/次)促进失神经支配肌群力量的恢复;超声波(1MHz,具体时间据病灶大小而定)镇痛、消肿、松解粘连。③其他:具体情况辅以肌内效贴扎技术促进淋巴回流消除肿胀;并发股神经损害者同时口服甲钴胺等营养神经药物。康复治疗期间发生急性出血的不良事件时,立即停止康复治疗,予以凝血因子补充,功能位制动、局部冰敷、抬高患肢;出血停止后,渐进性恢复之前的综合康复治疗方。凝血因子替代治疗:HA 接受基因重组或病毒灭活的血源性 FVIII 制剂,HB 接受凝血酶原复合物(Prothrombin Complex Concentrate,PCC),抑制物阳性的 HA 转用旁路 PCC 治疗。56 例(83.6%)患者接受低剂量预防治疗,3 例(4.5%)接受了中剂量预防治疗,5 例(7.5%)接受按需治疗,3 例(4.5%)未接受凝血因子治疗。HA 预防频次为隔天 1 次,HB 预防频次为每周 2 次。HA 预防 FVIII 因子中位剂量为每周 24.9(8.6)IU/Kg,HB 预防 PCC 中位剂量为每周 14.4(10.25)IU/Kg。

1.3 评定标准 ①血友病关节健康评分(Hemophilia joint health scores, HJHS)2.1 版本:对患者的双侧肘关节、膝关节和踝关节的关节肿胀、肌肉萎缩、运动时关节摩擦音、关节活动度、关节疼痛、肌力 8 项内容及总体步态进行评分,HJHS 最低评分为 0 分,最高为 142 分,总评分越高,提示关节损害程度越严重^[10]。②血友病功能独立性评分(Functional independence

score in hemophilia, FISH):对患者的自我照顾能力、转移能力、行走功能三大方面进行评估。自我照顾能力包括进食和修饰、洗澡、穿衣;转移能力包括椅子上站起坐下、蹲下;行走功能包括步行、上下楼梯及跑步。总分最低为 8 分,最高为 32 分,总评分越高,提示患者功能独立性越好^[11]。③抑制物滴度:采用 Bethesda 法测定抑制物滴度,抑制物滴度 ≥ 0.6 BU/ml 则为阳性, ≤ 5 BU/ml 为低滴度, > 5 BU/ml 为高滴度^[12]。④住院期间再发出血次数。所有评定工作由专业培训的康复研究人员评估。入院时及治疗第 3 周评分差异用以评估综合康复治疗疗效,住院期间再发出血次数、抑制物滴度水平评估综合康复治疗的安全性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 版统计学软件进行数据处理。非正态分布的连续变量以中位数(四分位距)表示,使用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较,Wilcoxon 符号秩和检验进行组内比较。分类变量以计数和百分比的形式报告,比较采用 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 67 例血友病患者 HJHS 及 FISH 评分 入院时及治疗 3 周后 HJHS 中位评分分别为 21(16)分,15(20)分;入院时及治疗 3 周后 FISH 中位评分(四分位距)分别为 20(5)分,23(4)分。总体研究人群治疗 3 周后 HJHS 及 FISH 评分改善,治疗前后评分差异具有统计学意义($P < 0.05$)。按严重程度分型比较,HA 及中间型 HB 的 HJHS 及 FISH 评分治疗前后评分具有统计学差异($P < 0.05$),重型 HB HJHS 及 FISH 评分治疗前后评分无统计学意义。见表 2。

2.2 抑制物滴度 1例中间型 HA 患者治疗期间产生低滴度(≤ 5 BU/ml)FVIII 抑制物:1.5 BU/ml。

2.3 住院期间再发出血次数 1例(1.5%)伴有髂腰肌血肿的重型血友病患者外伤后膝关节出血。

3 讨论

本研究所收集病例均为关节肌肉出血所致运动功能障碍入院。其中 47 例关节病变患者 282 个关节中有 57.1% 的关节发生病变,高于 Song^[13]在 2021 年统计的 36% 的关节病变率。可能原因为本研究患者重型比例高,关节肌肉易反复出血致关节病变。血友病患者需注重关节保护和合理负重,避免出血加重关节病变进展^[14]。髂腰肌出血时极易压迫股神经,本研究高达 85% 的髂腰肌血肿患者并发股神经损伤,与 Burgess^[15]等报道的 75% 的病发率及陈丽霞等^[16]报道 82.9% 的病发率相似。因此,当患者出现髋关节区域疼痛、活动受限等症状时,应警惕是否发生髂腰肌出血及股神经损害,超声等影像学检查可快速排除诊断。患者康复治疗期间多在凝血因子替代治疗保护下进行。HA 凝血因子治疗同国内外研究采用了 FVIII 制剂,HB 患者同国内大多研究采用了 PCC 制剂,非国外通常采用的 FIX 制剂^[17-18],考虑原因为国内既往受限于 FIX 高昂的价格和购买渠道。目前国内已有血源性或基因重组性 FIX 产品^[17],且 PCC 制剂的使用亦会增加血栓形成风险^[19],在不考虑经济情况下,推荐 HB 选择单一的 FIX 制剂。此外,欧美国家推荐在高剂量凝血因子预防下进行康复治疗^[8],而本研究 83.6% 的患者康复期间均接受低剂量预防治疗,考虑主要受限于药物资源及经济负担。据国内经济学专家胡善联^[20]统计,高剂量预防治疗在发展中国家难以实现。本研究血友病凝血因子预防剂量明显低于欧美国家凝血因子预防水平^[21]。提供了在低剂量预防治疗下进行康复治疗的方案参考,且与高剂量预防治疗相比,减轻资源、经济负担,具有一定社会经济效益。

本研究在以上低剂量预防治疗下进行康复治疗,全面的康复评估与治疗可有效改善关节和肌肉功能障碍,预防出血,最大限度发挥个人的潜力和功能以改善日常活动能力和生活质量^[6,22]。康复治疗包括运动疗法与物理因子治疗,均在无痛范围内循序渐进轻柔进行。Parhampour 等^[23]的一项对照试验验证了抗阻耐力训练及有氧训练可降低促炎细胞因子、增加抗炎标记物的有益性;研究发现运动与 FVIII:C、VWF、血小板等实验室止血标志物显著增加相关,从而降低运动相关出血风险^[24]。因此,鼓励血友病患者康复训练及适当运动。无热量超短波^[25]、超声波、脉冲磁疗^[26]、电刺激治疗等物理因子也可有助于促进血友病患者血肿吸收、减轻炎症和疼痛、促进病损神经恢复,松解软组织粘连^[27]。

本研究综合治疗 3 周后 HJHS 及 FISH 评分总体均有改善,不良事件低于其他研究^[16,28]。表明低剂量预防联合康复治疗短期内可有效有效改善关节功能及活动能力,预防再出血,减少抑制物形成,验证了该综合方案的有效性安全性,且大大减轻家庭和社会经济负担。按严重程度分型,重型 HA 患者在低剂量预防的康复干预下,3 周后 HJHS 及 FISH 评分均改善 4 分,稍低于 Tat^[29]的研究关节功能改善评分,其纳入的 17 名重型血友病患者在接受高剂量预防的康复治疗下,5 周后 HJHS 改善 7 分,FISH 评分改善 1.5 分。此外,Solimeno 等^[30]的一项英国研究显示长期接受高剂量预防治疗的重型 HA/HB 儿童的 HJHS 中位数为 0,重型 HA/HB 成人的 HJHS 中位总分分别为 18 分和 11 分,低于本研究重型 HA/HB 治疗前后 HJHS 中位总分。考虑到慢性滑膜炎和骨软骨损伤往往是不可逆的,未来在不考虑经济资源的情况下,鼓励血友病患者早期、规律、以更高剂量预防水平进行康复治疗。

综上所述,低剂量凝血因子预防治疗联合康复的综合方案短期内可有效改善血友病关节健康及功能独立性,同时减少出血、抑制物形成等不良事件。本研究

表 2 67 例患者 HJHS 及 FISH 治疗前后评分比较

项目	HJHS		Z	P*	FISH		Z	P*
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
总评分	21(16.0)	15(20.0)	-7.131	0.000	20(5.0)	23(4.0)	-6.660	0.000
HA(n=57)								
轻型	13(5.5)	7(2.5)	-2.670	0.008	18(4.0)	25(4.0)	-2.670	0.008
中间型	20(5.0)	12(6.5)	-3.307	0.001	21(5.0)	24(2.0)	-2.946	0.003
重型	32(21.0)	28(21.0)	-5.182	0.000	18(6.0)	22(7.0)	-4.727	0.000
HB(n=10)								
中间型	21(3.3)	16(6.8)	-2.207	0.027	22.5(4.5)	24.5(2.3)	-2.214	0.027
重型	23.5(31.8)	15(29.8)	-1.826	0.068	20.5(4.8)	23.5(4.0)	-1.890	0.059

注: * HJHS 及 FISH 治疗前后评分差异采用 Wilcoxon 符号秩合检验。

尚存在一些不足,比如,系单中心研究,且血友病人群罕见,同时缺乏预后随访,远期疗效分析欠缺。此外,由于经济、药品资源及医保限制,既往大多血友病患者康复期间主要使用低剂量预防方案,缺乏足够中大剂量预防样本对照,尽管此研究治疗结局安全、有效,未来仍鼓励需要大型、随机对照、多中心、涉及足够中高剂量预防治疗样本的前瞻性研究进一步优化血友病综合康复治疗方案。

【参考文献】

- [1] Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. Haemophilia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 45-61.
- [2] Atilla B, Güney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia[J]. EFORT Open Rev, 2019, 4(6): 230-252.
- [3] Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, et al. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A[J]. Blood Transfus, 2019, 17(6): 479-495.
- [4] 血友病治疗中国指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(4): 265-271.
- [5] 徐丹,陶陶,张继荣. 血友病性关节炎的康复治疗进展[J]. 中国康复, 2018, 33(06): 512-515.
- [6] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2020, 26(6): 1-158.
- [7] Konkle B A, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A[J]. Blood, 2015, 126(9): 1078-1085.
- [8] Wu Y, Lu J, Zhou Y, et al. Long-term joint outcomes of regular low-dose prophylaxis in Chinese children with severe haemophilia A[J]. Haemophilia, 2021, 27(2): 237-244.
- [9] 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016; 37(5): 364-370.
- [10] Sun J, Hilliard PE, Feldman BM, et al. Chinese hemophilia joint health score 2.1 reliability study[J]. Haemophilia, 2014, 20(3): 435-440.
- [11] Ferreira AA, Bustamante-Teixeira MT, Leite ICG, et al. Clinical and functional evaluation of the joint status of hemophiliac adults at a Brazilian blood center[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2013, 35(1): 23-28.
- [12] Kasper CK, Aledort LM, Counts RB, et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors[J]. Thromb Diath Haemorrh, 1975, 34(06): 869-872.
- [13] Song X, Zhong J, Xue F, et al. An overview of patients with haemophilia A in China: epidemiology, disease severity and treatment strategies[J]. Haemophilia, 2021, 27(1): 51-59.
- [14] Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H. Iliopsoas hematomas in people with hemophilia: diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(8): 803-809.
- [15] Burgess A, Douglas D, Grubish L. Emergency Department Presentation of Iliopsoas Hematoma in a Severe Hemophiliac? [J]. Am J Emerg Med. 2018, 36(3): 529-534.
- [16] 陈丽霞, 华宝来, 刘颖, 等. 41例H患者髂腰肌出血的临床特征及康复治疗[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(5): 406-408.
- [17] 房云海, 张心声, 杨仁池. 血友病B患者管理的国际共识建议解读[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(4): 1090-1093.
- [18] Dolan G, Benson G, Duffy A, et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? [J]. Blood Rev, 2018, 32(1): 52-60.
- [19] Hart DP, Martino D, Astermark J, et al. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B. Ther Adv Hematol, 2022, 13(1): 1-22.
- [20] 胡善联, 何江江, 杨燕等. 多维度决策分析在血友病预防性治疗中的应用[J]. 中国卫生经济, 2017, 36(9): 55-58.
- [21] Berntorp E, Dolan G, Hay C, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment[J]. Haemophilia, 2017, 23(1): 105-114.
- [22] 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.
- [23] Parhampour B, Dadgou M, Vasaghi-Gharamaleki B, et al. The effects of six-week resistance, aerobic and combined exercises on the pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in overweight patients with moderate haemophilia A: A randomized controlled trial[J]. Haemophilia, 2019, 25(4): 257-266.
- [24] Kumar R, Bouskill V, Schneiderman JE, et al. Impact of aerobic exercise on haemostatic indices in paediatric patients with haemophilia[J]. Thromb Haemost, 2016, 115(6): 1120-1128.
- [25] Guo Z, Wang X, Zhou Y, et al. Effect of Shujin Xiaotong capsules combined with ultrashort wave therapy on pain and inflammatory cytokines in patients with chronic knee osteoarthritis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8085-8093.
- [26] Yang X, He H, Ye W, et al. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on pain, stiffness, physical function, and quality of life in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Phys Ther, 2020, 100(7): 1118-1131.
- [27] Rodriguez-Merchan EC. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia[J]. Blood Rev, 2018, 32(2): 116-121.
- [28] 冯宾, 朱威, 高鹏, 张保中, 等. 血友病性骨骼肌肉病变的外科治疗[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(11): 903-907.
- [29] Tat NM, Can F, Sasmaz HI, et al. The effects of manual therapy on musculoskeletal system, functional level, joint health and kinesiophobia in young adults with severe haemophilia: a randomized pilot study[J]. Haemophilia, 2021, 27(2): 230-238.
- [30] Solimeno LP, Pasta G. Knee and ankle arthroplasty in hemophilia[J]. J Clin Med, 2017, 6(11): 107-116.