

· 个案报道 ·

全膝关节置换术后血小板增多症并发下肢深静脉血栓一例

杨露¹ 彭涛¹ 郭铁成²

¹武汉市汉口医院康复医学科,武汉 430014; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科,武汉 430030

通信作者:郭铁成,Email:pmr@tjh.tjmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.019

全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)作为终末期骨性关节炎和类风湿性关节炎的一种安全有效的治疗方法,可明显改善患者膝关节疼痛和僵硬^[1];随着围手术期抗凝治疗的普遍使用,患者术后出现下肢静脉血栓的比例大幅下降^[2],且 TKA 术后出现血小板增多症的报道较为少见。笔者在临床上接诊一例膝关节置换术后出现血小板增多症并发下肢深静脉血栓的患者,现报道如下。

一、病例资料

患者,女,65 岁,因膝关节置换术后右膝关节疼痛、活动受限 4 周就诊。患者术后第 3 天出现小腿及右足肿胀,B 超检查示右侧胫前静脉血栓形成并部分堵塞,血常规示血小板计数 $530 \times 10^9/L$,随即给予依诺肝素联合华法林溶栓抗凝治疗 1 个月。入院时主要表现为右膝关节肿胀、僵硬,持续性疼痛,无法站立。既往无特殊病史,无血液系统疾病及凝血功能异常史。

专科查体:右膝关节皮温升高,右膝关节肿胀、压痛阳性,右膝关节关节活动度(range of motion, ROM)受限,其中被动关节活动度(passive range of motion, PROM)屈曲 50° ,伸展 -10° ,主动关节活动度(active range of motion, AROM)屈曲 46° ,伸展 -12° ,右股四头肌肌力 3 级,腘绳肌肌力 3 级,胫前肌及腓肠肌肌力 4 级,右小腿及右足无肿胀,站立平衡 1 级,双下肢轻触觉及痛觉正常,双侧腱反射存在。疼痛目测类比法(visual analogue scale, VAS)评分 6 分,Barthel 指数评分 56 分。

实验室检查:血常规示血小板计数 $520 \times 10^9/L$,血红蛋白浓度 $99 g/L$,余血常规指标及凝血象、纤维蛋白原、D-二聚体未见异常。入院时右膝关节正侧位片示右侧膝关节安装术后改变,人工膝关节形态正常(如图 1)。根据患者病情循序渐进予以股四头肌和腘绳肌的多角度等长收缩和抗阻肌力练习,低-中等强度的长时间牵伸-放松运动,膝关节助动-主动屈伸练习,局部予以微波、超声波、磁疗及中药热敷等综合物理因子及传统治疗,以减轻膝关节肿胀及疼痛,增加肌力和膝关节 ROM,加强肌肉耐力,改善膝部稳定性和功能性控制,逐步开始平衡及步行训练。

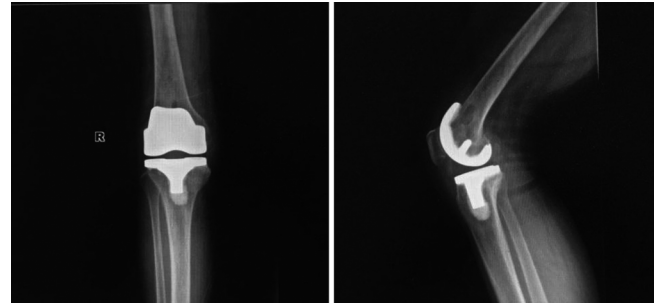


图 1 右膝关节正侧位片示人工膝关节形态正常

功能评估及检查结果:患者入院期间共行 5 次评估,采用疼痛 VAS 评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)、起立-行走计时(timed up and go, TUG)测试评估患者的疼痛程度、僵硬状况和膝关节功能^[3],其中 WOMAC 指数共 24 项 96 分,每项分为 0~4 分五个级别,0 分代表无困难或疼痛,4 分代表极端困难或疼痛,得分越低表明疼痛、僵硬及膝关节功能情况越好;TUG 中,摔倒风险及步态异常分 1~5 五个级别,1 分代表正常,无摔倒风险,5 分代表重度异常,摔倒风险高,同时记录测试时间,所需时间越短、得分越低则表示膝关节功能更佳。

经过系统康复治疗,该患者的膝关节活动范围、股四头肌肌力(Lovett 分级)、日常生活活动能力(Barthel 指数)均较治疗前明显改善,膝关节疼痛程度减轻,WOMAC 指数得分下降与 TUG 耗时缩短、摔倒风险降低,提示患者膝关节功能状况较前好转。本例患者在治疗的不同时间点的每次评估情况详见表 1。

患者术后 3 次血小板计数、红细胞、血红蛋白、白蛋白、纤维蛋白原、D-二聚体等的检查数据详见表 2。3 次血小板计数均高于正常水平,且存在血红蛋白水平低于正常情况,其余指标未见明显异常。

表 1 患者术后不同时间点康复治疗疗效评估

评估时间	PROM($^\circ$)		AROM($^\circ$)		右股四头肌肌力(级)	WOMAC 指数(分)	TUG 测试		Barthel 指数(分)	VAS 评分(分)
	屈	伸	屈	伸			时间(s)	风险级别(级)		
术后第 4 周	50	-10	46	-12	3 ⁻	75	42	5	56	6
术后第 6 周	52	-8	48	-11	3 ⁻	72	40	5	60	5
术后第 8 周	55	-5	52	-8	3	67	38	4	67	4
术后第 10 周	58	-4	55	-6	3 ⁺	60	35	3	72	3
术后第 12 周	62	-2	60	-4	4	56	33	3	78	2

表 2 患者术后不同时间点血液检查

检查时间	血小板计数($10^9/L$)	红细胞($10^{12}/L$)	血红蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)	纤维蛋白原(g/L)	D-二聚体($\mu g/ml$)
术后第 4 周	520	5.4	99	48	3.837	0.46
术后第 8 周	510	5.3	100	47	3.645	0.32
术后第 12 周	515	5.3	102	46	3.323	0.23

分别于术后 4 周和术后 12 周给予患者双下肢血管彩色多普勒检查,结果均显示右下肢股总静脉、股深静脉、股浅静脉及腘静脉、胫前静脉血流充盈尚可,管腔无明显狭窄,未见血栓形成。

三、讨论

血小板的主要功能是防止急性失血,并在损伤后修复血管壁和邻近组织,研究发现血小板可释放超过 800 种不同的蛋白质,作用于不同类型的细胞,包括成骨细胞^[4]、成纤维细胞、软骨细胞、肌细胞和肌腱细胞^[5-7];血小板通过分泌许多介质和细胞因子,促进细胞增殖、细胞迁移和血管生成来促进受损组织修复与再生^[8]。血小板增多症是指血小板计数高于 $450 \times 10^9/L$,根据起源分为原发和继发两种形式。原发性血小板增多症常见于慢性骨髓增生或某些骨髓增生异常疾病,继发性血小板增多症最常见原因包括软组织、肺部和胃肠道感染、组织损伤、恶性肿瘤以及创伤和外科手术治疗后^[9-10]。原发性血小板增多症与动静脉血栓栓塞并发症的发生率增高显著相关,而继发性血小板增多症仅在存在危险因素(如前期手术、恶性肿瘤)存在时,其发生血栓栓塞事件的风险增加,且只限于静脉血管^[5,11]。

随着血栓预防治疗的常规应用,在 TKA 后 3 个月内,有症状的静脉血栓栓塞症发生率为 1.3%~10%,且致死性肺栓塞较为罕见^[12];而 Valade 等^[5]研究报道,创伤伴反应性血小板增多患者的静脉血栓栓塞并发症发生率较无血小板增多者更低(<3%),并且可作为预后较好的判断因素。Shimoyama 等^[12]研究还发现,术前血浆 D-二聚体水平升高和/或高脂病史是 TKA 后发生深静脉血栓的重要病因危险因素。Guan 等^[13]分析影响人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床危险因素,认为女性、肥胖($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$)、年龄>40 岁及骨水泥的使用是人工关节术后发生深静脉血栓的危险因素,且年龄 61~70 岁患者发生深静脉血栓的风险增加。对于有症状的静脉血栓栓塞症,其风险因子还包括术后出血、心肌梗死及术后感染(如肺炎和泌尿系感染)^[15];另一方面,关节置换术后存在无症状深静脉血栓(约占深静脉血栓总比例的 57.8%)^[14],提示术后应常规行双下肢彩色多普勒或造影检查,及时发现下肢静脉血栓。

Diamond 等^[16]研究发现,TKA 术后早期行康复治疗的患者中,血红蛋白较高的患者功能恢复较快,所需住院时间短,而严重贫血则延缓功能恢复。本例患者为轻度贫血,血红蛋白水平偏低对康复结局无明显影响。Intiso 等^[2]研究髋关节或膝关节手术后接受康复治疗患者发现,血小板增多并不影响患者功能恢复结局,且对深静脉血栓的发生无明显促进作用。此外,近年来富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)逐步应用于膝关节骨性关节炎和 TKA 术中治疗,富血小板血浆可通过离心全血提取,其血小板浓度高,含有丰富的生长因子

和细胞因子,从而在伤口止血和组织修复中发挥作用^[17];研究发现术中于膝关节内注射富血小板血浆与 TKA 术后近期(3 d)和远期(3 个月)膝关节 ROM 增加有关,且可在不增加关节感染发生率的情况下降低 WOMAC 和疼痛评分^[18]。

该患者在 TKA 术后出现继发性血小板增多症,具有血栓栓塞事件相关危险因素,即前期手术;且患者还存在深静脉血栓的其它危险因素,包括女性、肥胖($BMI = 30$)、年龄>40 岁及术中骨水泥的使用(患者年龄在 61~70 岁发生深静脉血栓的可能性更大)。本例患者通过康复治疗膝关节功能障碍及生活质量得到改善,提示其虽发生了继发性血小板增多和静脉血栓形成,但并未明显影响患者功能恢复结局,这与之前的研究报道一致,然而,有关继发性血小板增多与功能结局的关系,仍有待开展更多大样本的临床随机对照试验来进一步观察研究。总之,深静脉血栓危险因素的早期识别有助于及时诊断和治疗,对于降低血栓栓塞并发症风险至关重要,而且也可影响患者后续康复,临床工作中应注意观察识别。

参 考 文 献

- [1] Neuprez A, Neuprez AH, Kaux JF, et al. Early clinically relevant improvement in quality of life and clinical outcomes 1 year postsurgery in patients with knee and hip joint arthroplasties[J]. *Cartilage*, 2018, 9(2):127-139. DOI:10.1177/1947603517743000.
- [2] Intiso D, Rienzo FD, Iarossi A, et al. Thrombocytosis after hip and knee surgery in the rehabilitation setting: is it an occasional phenomenon? Relationship with deep venous thrombosis and functional outcome[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16(1):90-95. DOI:10.1186/s12891-015-0550-1.
- [3] Shukla H, Nair SR, Thakker D. Role of telerehabilitation in patients following total knee arthroplasty: Evidence from a systematic literature review and meta-analysis[J]. *J Telemed Telecare*, 2017, 23(2):339-346. DOI:10.1177/1357633X16628996.
- [4] García-Martínez O, Reyes-Botella C, Díaz-Rodríguez L, et al. Effect of platelet-rich plasma on growth and antigenic profile of human osteoblasts and its clinical impact[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(7):1558-1564. DOI:10.1016/j.joms.2011.06.199.
- [5] Jo CH, Kim JE, Yoon KS, et al. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(5):1035-1045. DOI:10.1177/0363546512437525.
- [6] Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, et al. Growth factor-rich plasma increases tendon cell proliferation and matrix synthesis on a synthetic scaffold: an in vitro study[J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(3):1021-1029. DOI:10.1089/ten.TEA.2009.0254.
- [7] Browning SR, Weiser AM, Woolf N, et al. Platelet-rich plasma increases matrix metalloproteinases in cultures of human synovial fibro-

- blasts[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012,94(23):e1721-1727. DOI: 10.2106/JBJS.K.01501.
- [8] Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The platelet proteome[J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16(5): 329-333. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32832e9dc6.
- [9] Rose SR, Petersen NJ, Gardner TJ, et al. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes[J]. J Clin Med Res, 2012,4(6):415-423. DOI: 10.4021/jocmr1125w.
- [10] Valade N, Decailliot F, Rébutfat Y, et al. Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology, and clinical significance[J]. Br J Anaesth, 2005,94(1):18-23. DOI:10.1093/bja/ae286.
- [11] Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count[J]. J Intern Med, 1999,245(3):295-300. DOI:10.1046/j.1365-2796.1999.00452.x.
- [12] Shimoyama Y, Sawai T, Tatsumi S, et al. Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty[J]. J Clin Anesth, 2012,24(7):531-536. DOI:10.1016/j.jclinane.2012.02.008.
- [13] Guan ZP, Lü HS, Chen YZ, et al. Clinical risk factors for deep vein thrombosis after total hip and knee arthroplasty[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2005,43(20):1317-1320.
- [14] Guan Z, Chen Y, Song Y. Influence of body mass index and age on deep vein thrombosis after total hip and knee arthroplasty[J]. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2006,20(6):611-615.
- [15] Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism[J]. J Vasc Surg, 2007,45(2):335-342. DOI:10.1016/j.jvs.2006.10.034.
- [16] Diamond PT, Conaway MR, Mody SH, et al. Influence of hemoglobin levels on inpatient rehabilitation outcomes after total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2006,21(5):636-641. DOI:10.1016/j.arth.2005.09.006.
- [17] Lubowitz JH. Editorial commentary: platelet-rich plasma improves knee pain and function in patients with knee osteoarthritis[J]. Arthroscopy, 2015,31(11):2222-2223. DOI:10.1016/j.arthro.2015.08.022.
- [18] Li FX, Li Y, Qiao CW, et al. Topical use of platelet-rich plasma can improve the clinical outcomes after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of 1316 patients[J]. Int J Surg, 2017,38:109-116. DOI:10.1016/j.ijsu.2016.12.013.

(修回日期:2020-10-18)

(本文编辑:汪 玲)

ARID2 基因外显子缺失致 COFFIN-SIRIS 综合征 6 型国内 1 例报道

熊华春¹ 朱登纳¹ 唐国皓¹ 杨永辉¹ 冯欢欢¹ 赵会玲¹ 谷为岳² 王军¹¹郑州大学第三附属医院儿童康复科, 郑州 450052; ²北京智因东方转化医学研究中心, 北京 100088

通信作者:王军, Email: wj3028@163.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ2018048)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.020

Coffin-Siris 综合征 6 型(Coffin-Siris syndrome6, CSS6)是一种常染色体显性遗传性疾病,由 ARID2 基因的杂合突变引起,患者以身材矮小、头发稀疏、轻度至重度智力障碍、面部粗糙及多种行为异常为主要特征,其中有些患者第五指弯曲并且指甲偏小,有些患者可能存在其他先天性异常或癫痫发作。CSS6 临床非常罕见,目前全球仅有 14 例报道。本文报道郑州大学第三附属医院儿童康复科诊断的国内首例 ARID2 基因变异导致的 CSS6 儿童及其临床与基因特点,旨在提高临床医师对该病的认识。

一、患儿临床资料情况

患儿女,3 岁,因“全面性发育迟缓”就诊。患儿系第 4 胎第 2 产,孕 40⁺2 周,顺产,出生体重 3.5 kg,出生身长 45 cm。生后出现新生儿 ABO 溶血症,后表现出体重、身长增长缓慢、反应迟顿、四肢自发动作少、全身松软等异常,并伴有严重喉软

骨发育不良。体格检查:身高 77 cm,体重 12 kg,体格发育不良,身材矮小,营养中等,皮肤较白,头发稀疏,特殊面容,表现为前额高大且突出,眼距较宽,鼻梁扁平宽大,人中短,嘴大(上唇薄、下唇厚),伴双手小拇指及双足第五趾趾甲发育不良,指端向内弯曲(图 1、图 2),反应迟钝,语言功能发育落后,仅能叫“妈”、“爸”、“爷”,能独立行走,步态不稳定,不协调,四肢肌张力低下,肌肉松弛,各关节活动范围增大,各肌腱反射正常。患儿平素体质较差,反复呼吸道感染;父母及其胞姐表型正常,父母非近亲结婚,否认家族中有类似疾病史。头颅磁共振成像显示左侧侧脑室后角轻度扩张,脑沟稍宽。Gesell 发育量表测试:适应性 57,大运动 62,精细动作 32,语言 46,个人-社交 54,总发育商 50.2。血及尿液遗传代谢筛查结果均正常。肝、肾功能、心功能检查均正常。超声检查显示心脏、肝脏、肾脏结构均正常。