

血友病儿童关节健康状况及其影响因素分析

刘颖 李魁星 杜晓娟 赵宏 陈丽霞

【摘要】 目的 探讨血友病儿童关节健康状况及其影响因素。方法 选取来自北京协和医院血友病门诊的 4~18 岁男性血友病患者 60 例,按年龄大小分为幼儿组(5~7 岁,16 例)、儿童组(8~12 岁,18 例)和少年组(13~18 岁,26 例),患儿的平均年龄(11.10±4.08)岁。采用血友病关节健康评估表(HJHS)评价血友病患者双肘、双膝和双踝关节的健康状况,计算各关节的 HJHS 评分,并用 Spearman 法对血友病患者关节健康状况的影响因素进行相关性分析。**结果** 60 例患儿双膝、双肘、双踝关节的 HJHS 评分分别为(8.65±6.41)、(5.30±5.30)和(5.40±4.25)分,膝关节评分明显高于肘关节和踝关节评分($P<0.05$)。幼儿组患儿的肘关节评分明显低于同龄患儿的膝关节评分($P<0.05$),膝关节评分略高于踝关节评分,但差异无统计学意义($P>0.05$);少年组患儿的膝关节评分明显高于同龄患儿的肘关节评分和踝关节评分,差异均有统计学意义($P<0.05$);但儿童组患儿的各关节评分之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。相关性研究显示,HJHS 评分与患儿年龄呈明显正相关($P<0.05$),Spearman 系数 r 为 0.592;与平均治疗剂量及合理锻炼情况呈明显负相关($P<0.05$)。**结论** 血友病患者关节健康状况随年龄增加而减退,以膝关节尤甚;患儿接受充足剂量的凝血因子替代治疗以及合理的体育锻炼将有助于改善其关节健康状况。

【关键词】 血友病; 关节健康; 儿童

Factors influencing the joint health of haemophilic children Liu Ying*, Li Kuixing, Du Xiaojuan, Zhao Hong, Chen Lixia. * Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To explore the joint health of children with haemophilia and its influencing factors. **Methods** Sixty boys with haemophilia (aged 4-18 years) were recruited from Peking Union Medical College Hospital. They were divided by age into a five to seven year-old group (group A, $n=16$), an eight to twelve year-old group (group B, $n=18$) and a thirteen to eighteen year-old group (group C, $n=26$). The haemophilia joint health score (HJHS) (version 2.1) was used to evaluate the condition of their elbows, knees and ankles. Spearman's method was applied to analyze the influencing factors. **Results** The average HJHSs of the knees, elbows and ankles of all of subjects were 8.65±6.41, 5.30±5.30, and 5.40±4.25 respectively. The average for the knees was significantly higher than for the elbows and ankles. The average HJHS for the elbows of group A was significantly lower than that of their knees. The average HJHS for their knees was not significantly different from that of their ankles. For those aged 13-18 years, the average HJHS for their knees was significantly higher than that for their elbows and ankles. There was no significant difference between the HJHSs for the elbows, knees and ankles of the 8-12 year-olds. The HJHSs were positively correlated with age but negatively correlated with average therapeutic dose and exercise. **Conclusion** The joint health of haemophilic boys, especially that of the knees, decreases with age. Their joint health can be improved by medication and by taking reasonable physical exercise.

【Key words】 Haemophilia; Joint health; Children

血友病(haemophilia)是由于凝血因子Ⅷ或Ⅸ缺乏所致的一种常见的遗传性出血性疾病。关节、肌肉及脏器自发性或轻微外伤后的出血是其主要临床表现,其中关节出血最常见,占有所有出血的 70%~80%^[1],也是血友病患者致残的主要原因。目前我国近 50%的血友病患者为 0~14 岁儿童,其中许多患儿

因反复关节出血已形成血友病慢性滑膜炎甚或血友病性关节炎,关节健康状况非常令人堪忧,迫切需要受到关注。本研究旨在探讨血友病儿童关节健康状况及其影响因素,为提高血友病患儿关节健康水平提供临床指导和理论依据。

对象与方法

一、研究对象

入选标准:①符合中华医学会血液学分会血栓与

止血学组制订的血友病诊断标准^[2];②年龄 4~18 岁;
③患儿及家属均了解本研究目的,并签署知情同意书。

排除标准:①严重的外伤性出血患者;②患有先天性遗传性疾病或发育异常者;③合并有严重的心、肝、脑、肺、肾等重要脏器疾病者;④患有感染性疾病者;⑤拒绝接受关节健康状况评估或一般情况调查者。

选取 2009 年 11 月至 2011 年 5 月在北京协和医院血友病门诊确诊且符合上述标准的男性血友病患者 60 例,按照年龄大小分为幼儿组(5~7 岁,16 例)、儿童组(8~12 岁,18 例)和少年组(13~18 岁,26 例),患儿的平均年龄(11.10±4.08)岁;其中 A 型血友病 57 例,B 型血友病 3 例;严重程度分级轻型 3 例,中型 52 例,重型 5 例;抑制物阳性者 2 例,阴性者 58 例。首次出血年龄 0~60 个月,平均(16.00±15.83)个月,近 3 个月出血频率 0~16 次,平均(4.22±3.68)次;有肌肉出血史者 46 例,未曾肌肉出血者 14 例。接受预防治疗者 25 例,按需治疗者 35 例;近 3 个月平均替代治疗剂量<10 U/kg 者 28 例,剂量≥10 U/kg 者 32 例。预防性治疗:疗程<3 个月者 17 例,疗程为 3~12 个月者 2 例,疗程>12 个月者 6 例;频次每周 1 次者 13 例,频次每周 2 次者 12 例,频次每周 0 次者 35 例。

二、评定方法及评分标准

采用自制的调查问卷收集患儿的一般临床资料,调查者为经过统一培训后考核合格的研究人员,调查以面对面形式进行,根据调查对象的实际情况如实填写调查问卷,以保证调查结果的真实性和可靠性。采用血友病关节健康评估量表(haemophilia joint health score, HJHS) 2.1 版^[3-8]评价血友病患儿的关节健康状况。评价时,由研究人员根据 HJHS 量表的各项内容,逐项检查患儿并记录检查结果,参照评分标准计算各项分值,将各项分值相加得到 HJHS 总分。

评分标准:HJHS 量表的评价内容^[8]包括双肘、双膝及双踝关节的肿胀情况、肿胀持续时间、肌肉萎缩、运动时关节摩擦音、屈曲度降低、伸展度降低、关节疼痛、肌力、总体步态和轴向对线十个方面,但轴向对线仅作参考不予评分。其余 9 项每个关节评分在 0~4 分,评分越低,说明关节健康状况越好。所有患儿在接受评价前,至少 2 周内无新发出血,以除外急性出血对关节功能的影响。评定工作由接受过培训的同位研究人员进行,以避免评价者之间出现误差。

三、统计学方法

使用 PASW 18.0 版统计软件包对数据进行统计学分析处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析的方法对各组患儿的双肘关节、双膝关节及双踝关节 HJHS 评分均值进行比较;应用 Spearman 法进行相关性分析, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、血友病患者各关节健康状况的评分

60 例血友病患者(其中 52 例为中型)的总 HJHS 评分为 3~57 分,平均(22.25±13.24)分;60 例患儿双肘关节、双膝关节和双踝关节的 HJHS 评分分别为(5.30±5.30)、(8.65±6.41)和(5.40±4.25)分,膝关节 HJHS 评分明显高于肘关节 HJHS 评分($P=0.007$)和踝关节 HJHS 评分($P=0.004$)。

不同年龄组血友病患者各关节 HJHS 的评分具体数据详见表 1,其中幼儿组(5~7 岁)患儿的肘关节评分明显低于膝关节评分($P<0.05$),膝关节评分与踝关节评分之间差异无统计学意义($P>0.05$);少年组(13~18 岁)患者的膝关节评分明显高于肘关节及踝关节评分($P<0.05$);但儿童组(8~12 岁)患儿的各关节评分之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 不同年龄组血友病患者各关节 HJHS 评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

年龄分组	年龄范围	例数	双肘关节	双膝关节	双踝关节
幼儿组	5~7 岁	16	2.14±1.99 ^a	5.93±5.27	3.57±2.47
儿童组	8~12 岁	18	4.17±4.08	5.33±4.13	3.56±2.98
少年组	13~18 岁	26	8.75±6.00 ^a	12.58±6.40	7.92±4.60 ^a

注:与组内双膝关节比较,^a $P<0.05$

二、血友病患者关节健康状况的影响因素分析

相关性分析结果显示,HJHS 评分与患儿年龄呈正相关($P<0.05$),Spearman 系数 r 为 0.592,相关性较高;与平均治疗剂量及合理锻炼情况呈负相关($P<0.05$),Spearman 系数 r 分别为-0.258,-0.379,相关性较低;而与严重程度、首次出血年龄、近 3 个月出血频率、肌肉出血情况、替代治疗方式、预防治疗疗程及频次之间均未发现明显相关性($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 血友病儿童 HJHS 评分的影响因素分析

影响因素	Spearman 系数 r	P 值
年龄	0.592	0.000 ^a
药物治疗剂量	-0.258	0.047 ^a
合理锻炼	-0.379	0.003 ^a
严重程度	-0.090	0.496
首次出血年龄	0.067	0.613
近 3 月出血频率	0.152	0.247
肌肉出血	0.133	0.310
替代治疗方式	0.220	0.091
预防治疗疗程	-0.178	0.175
预防治疗频次	-0.187	0.153

注:与 HJHS 评分明显相关,^a $P<0.05$

三、血友病患者及其家庭接受健康宣教情况

60 例血友病患者家庭有 39 例(65.0%)接受过血友病相关健康知识的宣教,而仅有 27 例(45.0%)的患

儿家庭了解血友病综合关怀的基本知识, 31 例 (51.7%) 的患儿家庭能够知晓并坚持进行运动锻炼, 详见表 3。

表 3 60 例血友病患儿及其家庭接受宣教情况

项目	例数	百分比 (%)
接受宣教	39	65.0
判断出血	51	85.0
家庭护理	42	70.0
综合防治	27	45.0
合理锻炼	31	51.7

讨 论

关节出血是血友病最常见且最具特征性的出血表现, 其并发症包括关节疼痛、肿胀、畸形、关节活动范围减小、关节周围肌肉萎缩和无力、本体感觉下降等。Soucie 等^[9]报道, 大约 85% 的重型血友病患者有全关节活动范围的受限。本研究中, 60 例血友病患儿 (其中 52 例为中型) 的 HJHS 评分为 3~57 分, 平均 (22.25±13.24) 分, 与印度学者对 20 例同龄重型血友病患儿的 HJHS 评分 [(24.5±14.5) 分] 接近^[10], 说明本组血友病患儿的关节健康状况很差, 其中以膝关节受累为著, 与文献报道膝关节出血比例最高的结果相符^[1], 原因可能是膝关节为铰链型关节, 且作为下肢最重要的负重关节, 需承受来自各方向的应力, 故较不稳定, 易受损害。

本研究结果显示, 不同年龄组患儿的关节受累情况有所不同, 幼儿组 (5~7 岁) 患儿膝关节和踝关节受累情况接近, 肘关节损害相对较轻; 少年组 (13~18 岁) 患者膝关节评分明显高于肘关节及踝关节评分 ($P<0.05$), 说明膝关节受累最重; 儿童组 (8~12 岁) 患者各关节受累情况相似 ($P>0.05$), 提示对不同年龄组患儿随访和长期管理时关注的重点应有所不同。

相关性研究发现, 本研究患儿的 HJHS 评分随年龄增大而增加, 与 Bladen 等^[11]的研究结果一致; Gurcay 等^[12]报道, 血友病性关节炎患者的影像学评分也随年龄增长而增加。分析其主要原因可能是随着年龄增长患儿所经历的出血次数增多, 出血导致的关节损害加重。本研究中, HJHS 评分与平均替代治疗剂量呈负相关 ($P<0.05$), 提示目前在药物替代治疗不充分的情况下, 无论预防治疗还是按需治疗, 治疗剂量越大, 关节健康状况越好。因此, 在条件允许的情况下, 应尽可能采用足量的个体化治疗, 以减少关节出血频率和出血量, 减轻关节损害。本研究患儿的 HJHS 评分与合理锻炼情况亦呈负相关 ($P<0.05$), 提示进行合理运动锻炼的患儿, 其关节健康状况较好, 此前 Groen

等^[13]对 47 例 8~18 岁荷兰血友病患者的研究发现, 参加广泛体育锻炼的患者其 HJHS 评分较低, 几乎接近正常。

本研究还发现, 60 例患儿家庭中, 能够自主判断出血及具备家庭护理常识的患儿家庭比例相对较高, 但了解血友病综合关怀知识的患儿家庭比例较低; 而知晓血友病需要进行合理的体育锻炼, 并能坚持进行至少 3 个月以上游泳、骑自行车等锻炼方式的患儿也仅有一半左右。在临床实践中, 许多患儿的父母或者因害怕出血而不敢让孩子运动, 以致造成明显的肌肉萎缩或关节挛缩, 关节功能严重受限; 或者在关节出血肿胀完全消失之前过早地允许患儿进行负重活动, 从而导致反复出血, 形成血友病靶关节。因此, 有必要进一步加强对患儿家庭进行血友病综合关怀知识的普及和宣教, 使更多的患儿家庭能够了解血友病除了进行替代治疗外, 还可求助于专业的康复医生和物理治疗师, 以尽早获得合理、充分的物理治疗和运动锻炼机会, 减少关节出血的频率, 促进关节积血的迅速吸收, 避免永久性关节损害的发生。

本研究还调查了 HJHS 评分与患儿凝血因子缺乏的严重程度、首次出血年龄、近 3 个月出血频率、肌肉出血情况、替代治疗方式、预防治疗疗程及频次之间的关系, 结果均未发现有明显相关性 ($P>0.05$)。分析原因可能是关节健康状况反映的是患儿长期反复多次出血和关节多次受损的累积结果, 而患者的出血频率在不同时期内会发生变化, 近 3 个月出血频率无法准确地代表患者长期的出血情况。研究中发现, 如果延长观察周期至半年或 1 年, 患儿家庭则往往无法提供准确、可靠的出血频次数据, 从而在一定程度上影响研究结果, 因此, 本研究发现关节健康状况与近期出血频率无关可能与研究周期的选择有关, 今后有待于通过建立出血记录册等方式来延长观察时间, 进一步了解关节健康状况与出血频率的关系。至于关节健康状况与药物替代治疗方式、预防治疗疗程及频次之间无明显相关性, 则考虑与本研究中绝大部分接受预防性治疗的患儿均采用的是不规范的预防治疗有关, 许多患儿的平均治疗剂量仅为 3~5 U/kg, 与 WFH 推荐的治疗量 (25~40 U/kg) 相差甚远。

综上所述, 血友病患儿关节健康状况随年龄增长而减退, 膝关节是受累最著的关节, 不同年龄段的患儿关节受累情况有所不同。尽可能使患儿接受充足剂量的凝血因子替代治疗, 指导其进行合理的体育锻炼, 将有助于改善患儿的关节健康状况。

参 考 文 献

[1] 杨仁池, 王鸿利. 血友病 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 35.

- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.020.
- [3] de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia [J]. Haemophilia, 2012, 18(3): 319-325. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02671.x.
- [4] Christoforidis A, Economou M, Papadopoulou E, et al. Comparative study of dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasonography with the use of biochemical markers of bone turnover in boys with haemophilia[J]. Haemophilia, 2011, 17(1): e217-e222. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02385.x.
- [5] Groen W, van der Net J, Bos K, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy[J]. Haemophilia, 2011, 17(5): 783-790. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02606.x.
- [6] Groen W, van der Net J, Lacatusu AM, et al. Functional limitations in Romanian children with haemophilia; further testing of psychometric properties of the paediatric haemophilia activities list[J]. Haemophilia, 2013, 19(3): e116-e125. DOI: 10.1111/hae.12090.
- [7] Saulyte Trakymiene S, Clausen N, Poulsen LH, et al. Progression of haemophilic arthropathy in children; a Lithuanian-Danish comparative study[J]. Haemophilia, 2013, 19(2): 212-218. DOI: 10.1111/hae.12058.
- [8] Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Haemophilia joint health score reliability study [J]. Haemophilia, 2006, 12(5): 518-525. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01312.x.
- [9] Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with haemophilia; Prevalence and risk factors [J]. Blood, 2004, 103(7): 2467-2473. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1457.
- [10] Saulyte Trakymiene S, Ingerslev J, Rageliene L. Utility of the haemophilia joint health score in study of episodically treated boys with severe haemophilia A and B in Lithuania [J]. Haemophilia, 2010, 16(3): 479-486. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02178.x.
- [11] Bladen M, Main E, Hubert N, et al. Factors affecting the Haemophilia Joint Health Score in children with severe haemophilia [J]. Haemophilia, 2013, 19(4): 626-631. DOI: 10.1111/hae.12108.
- [12] Gurcay E, Eksioğlu E, Ezer U, et al. Functional disability in children with hemophilic arthropathy [J]. Rheumatol Int, 2006, 26(11): 1031-1035. DOI: 10.1007/s00296-006-0115-6.
- [13] Groen WG, Takken T, van der Net J, et al. Habitual physical activity in Dutch children and adolescents with haemophilia [J]. Haemophilia, 2011, 17(5): e906-e912. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02555.x.

(修回日期: 2017-07-25)
(本文编辑: 汪玲)

· 外刊撷英 ·

Chondroitin versus celecoxib for knee osteoarthritis

BACKGROUND AND OBJECTIVE For symptomatic osteoarthritis (OA) of the knee, recent guidelines have recommended maintenance therapy with symptomatic slow acting drugs for OA (SYSADOAa). As evidence suggests positive benefits of chondroitin sulfate (CS) and crystalline glucosamine sulfate, this study compared the efficacy of a NSAID with CS for OA of the knee.

METHODS Subjects were 604 adults over 50 years of age with primary knee OA, randomized to receive daily capsules containing a placebo, CS 800 mg, or Celecoxib 200mg. All were assessed for pain on a 100 mm Visual Analog Scale (VAS), with function measured with the Lequesne Index (LI). Secondary endpoints included the proportion of patients reaching Minimal Clinically Important Improvement (MCII), as well as scores on the Patient Acceptable Symptom State (PASS).

RESULTS Improvements in VAS pain scores were noted in all three groups as compared with baseline, with the CS and celecoxib groups demonstrating greater reductions than the placebo group ($P=0.001$ and $P=0.009$ after six months). No significant difference was found between the CS and celecoxib groups. The LI scores were also significantly improved as compared with placebo, with improvement noted at day 30 in the celecoxib group, but not until day 90 in the CS group. At six months, a greater (though statistically insignificant) proportion of patients reached MCII in the CS and celecoxib groups than in the placebo group.

CONCLUSION This study of patients with osteoarthritis of the knee found that 800 mg per day of chondroitin sulfate is similar to 200mg per day of celecoxib for reducing pain and improving function.

【摘自: Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, et al. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib, and superior to placebo, in symptomatic knee osteoarthritis; the chondroitin versus celecoxib versus placebo trial (concept). Ann Rheum Dis, 2017. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.】