

· 临床研究 ·

全膝关节置换术治疗血友病性关节炎

陈奋勇¹, 杨凤娥², 陈琪¹

(1. 福建医科大学附属协和医院骨科, 福建 福州 350000; 2. 福建医科大学附属协和医院血液科)

【摘要】 目的:评价全膝关节置换术治疗血友病膝关节病变的疗效、手术特点、假体选择及凝血因子替代治疗的有效性和安全性。**方法:**2008年1月至2010年6月,采用全膝关节置换术治疗男性血友病性膝关节炎患者10例(12膝),年龄17~49岁,平均33.6岁,其中8例为甲型血友病,2例为乙型血友病。根据Arnold和Hilgartner影像学分级:7膝为Ⅳ级,5膝为Ⅴ级。Ⅷ因子替代治疗方案为手术当天补充至80%以上,术后3d内60%以上,术后3d~2周40%以上。Ⅸ因子替代治疗方案为手术当天补充凝血酶原复合物制剂(PCC)使FIX活性水平>40%,术后3d内FIX活性水平>30%,术后3d~2周FIX因子活性水平>20%。观察比较手术前后膝关节HSS评分及各单项评分(包括疼痛、功能、活动度、肌力、屈曲畸形及稳定性)。**结果:**10例(12膝)均获随访,时间6~24个月,平均11个月。术前HSS(44.9±12.5)分(29~62分)改善为术后(84.4±10.2)分(72~96分);各单项评分包括疼痛、功能、活动度、肌力、屈曲畸形及稳定性均较术前明显提高。同时发现在疼痛方面由术前平均(8.5±4.1)分改善为术后(24.5±4.4)分,TKA缓解疼痛作用明显。**结论:**在严格围手术期凝血因子的替代治疗下,TKA已成为血友病性膝关节炎一种安全有效的治疗手段,可以有效减轻膝关节疼痛,改善膝关节功能。

【关键词】 血友病; 膝关节; 凝血因子; 关节成形术, 置换, 膝

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.12.008

Total knee arthroplasty for the treatment of hemophilic arthropathy of the knee CHEN Fen-yong*, YANG Feng-e, CHEN Qi. *Department of Orthopaedics, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian, China

ABSTRACT Objective: To study the efficacy of total knee arthroplasty (TKA) for the treatment of hemophilic knee arthropathy, and to explore the operative characteristics, the selection of prosthesis, the effectiveness and safety of clotting factor replacement treatment. **Methods:** From January 2008 to June 2010, 10 patients (12 knees) with hemophilic arthropathy underwent TKA. The average age was 33.6 years old (ranged, 17 to 49 years). There was 8 cases of type A hemophilia and 2 cases of type B hemophilia. According to Arnold and Hilgartner classification; 7 knees were Ⅳ degree and 5 knees were Ⅴ degree. The level of Ⅷ factor for replacement treatment was more than 80% on operation day, more than 60% within 3 days after operation, more than 40% from the third day to the second week after operation. Added prothrombin complex concentrate (PCC) to improve the level of Ⅸ factor, and the level of Ⅸ factor for replacement treatment was more than 40% on operation day, more than 30% within 3 days after operation, more than 20% from the third day to the second week after operation. Functional training was mainly based on continuous passive motion (CPM) device after surgery. Clinical assessment included hospital for special surgery knee score (HSS) and the individual scores (including pain, function, activity, muscle strength, flexion deformity and stability). **Results:** Ten patients (12 knees) were followed-up, and the average duration was 11 months (ranged, 6 to 24 months). The average preoperative HSS score was (44.9±12.5) (ranged, 29 to 62 scores), whereas the average postoperative HSS score was (84.4±10.2) (ranged, 72 to 96 scores) ($P<0.01$). The preoperative individual score including pain, function, activity, muscle strength, flexion deformity and stability were significantly improved compared with pre-operation, the differences between them were statistically significant ($P<0.01$). TKA had the distinct role in relieving pain from preoperative (8.5±4.1) to postoperative (24.5±4.4). **Conclusion:** Under the strict perioperative coagulation factor replacement therapy, TKA is a safe and an effective treatment for hemophilic arthropathy of knee joint, which can effectively relieve pain and improve joint function.

KEYWORDS Hemophilia; Knee joint; Coagulation factors; Arthroplasty, replacement, knee

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(12): 1001-1004 www.zggszz.com

血友病是一种遗传性凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ缺乏疾病,其中甲型血友病最常见。膝关节是血友病最早及

最易累及的关节,膝关节内反复出血、积血促进病情发展,最终导致膝关节挛缩、纤维性强直,患者出现疼痛、功能受损和丧失生活能力。由于血友病手术出血量大、手术风险大,成为手术禁忌证。近年来随着

FVIII、重组凝血因子、冷沉淀等的应用,使血友病性膝关节炎(HA)外科治疗成为可能。本研究通过回顾性分析 10 例(12 膝)血友病患者的全膝关节置换术(TKA),对血友病性膝关节炎治疗现状、围手术期和术中凝血因子的替代治疗、手术方式及假体选择进行讨论。

1 资料与方法

1.1 临床资料 自 2008 年 1 月至 2010 年 6 月共收治 10 例(12 膝)男性血友病性膝关节炎患者,均为初次置换,年龄 17~49 岁,平均 33.6 岁,其中 8 例为甲型血友病,2 例为乙型血友病。2 例合并膝内翻(15°及 12°),1 例 25°外翻畸形,2 例内翻合并膝关节 10°侧方不稳。所有病例有 0°~40°屈曲畸形,平均(18±14)°。根据 Arnold 和 Hilgartner^[1]的影像学分级,7 膝为 IV 级,5 膝为 V 级。8 例甲型血友病患者 VIII 因子平均水平为 2.6%,2 例乙型血友病患者 IX 因子平均水平为 2.3%,所有患者术前 HIV 检测阴性,2 例乙肝表面抗原阳性。本组中 2 例 4 膝同时行双侧膝关节置换术,其余 8 膝行单侧膝关节置换术。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术方法及假体选择 所有膝关节置换术采用全麻,选用前正中切口髌骨内侧旁入路,术中尽量行软组织松解,尤其是后方关节囊松解,有利于矫正屈曲畸形,同时尽可能清除关节内增生滑膜组织。9 例 10 膝均使用固定平台的后稳定型膝关节假体;另 1 例左膝外翻畸形 25°,屈曲畸形 40°,右膝存在关节不稳,选用限制性较高的 LCCK 假体并用自体骨移植修补骨缺损。

1.2.2 凝血因子替代治疗及监测 所有患者以 APTT、FVIII:C/FIX:C 和 FVIII 抑制物/FIX 抑制物测定(用 Bethesda/Nijmegen 法)作为调节剂量、观察疗效和判断预后的客观指标。

甲型血友病患者术前 1 d 补充拜耳公司的基因重组 FVIII 因子(拜科奇),补充凝血因子量=(目标值-基础值)×体重/2,使患者的 FVIII 水平>50%,输注后 0.5~1.0 h 检测患者血浆 FVIII 水平,判定其输注效果。术前 0.5~1.0 h 将患者的 FVIII 水平提升到 80%以上,术中继续补充 FVIII,动态监测 FVIII 水平,使其保持在 80%以上;术后 1~3 d,每日查 FVIII 活性,25 IU/kg 每 8~12 h 输注 1 次 FVIII(FVIII 因子的半衰期为 8~12 h),使其活性>60%;术后 4~7 d,15 IU/kg 每 8~12 h 输注 1 次 FVIII;以后根据出血和 FVIII 因子水平减少凝血因子补充量。由于经济问题,部分患者无法承受大量输注 FVIII,可用冷沉淀代替治疗(冷沉淀中含有 FVIII 及纤维蛋白原)。

乙型血友病:术前活化的部分凝血酶原时间

(APTT)需达到正常范围(35~45 s),凝血因子 IX(FIX)活性水平>40%时便可进行手术。与 FVIII 因子比较, FIX 因子的半衰期更长,所以术前 1~2 d 和手术当天予以凝血酶原复合物制剂(PCC),40~50 IU/kg 每 12 h 输注 1 次;术后 1~3 d,30~40 IU/kg 每 12 h 输注 1 次;术后 4~7 d,20~30 IU/kg 每 12 h 输注 1 次;以后根据出血和 FIX 因子水平减少凝血因子补充量,使 FIX 因子活性水平>20%,APTT 在 50~60 s。

1.2.3 术后处理 术后放置引流管,伤口加压包扎,术后 3 d 常规使用抗生素预防感染。术后所有患者在康复科医生指导下进行被动活动,具体康复方案的制定应根据术前的屈曲挛缩程度、术中获得的范围、凝血因子检测情况及术后伤口被动活动时出血情况。一般在术后第 2 天使用关节持续被动活动(CPM)进行膝关节的屈伸活动,术后第 3 天在部分承重的前提下下床行走。术后密切监测凝血因子水平或 APTT 水平,调整凝血因子的替代方案,同时关注并发症的发生。

1.3 观测指标及评估方法 采用美国特种外科医院膝关节评分系统(HSS 评分)^[2],满分为 100 分,包括疼痛 30 分,功能 22 分,活动度 18 分,肌力 10 分,屈曲畸形 10 分及稳定性 10 分。总分>85 分为优,70~84 分为良,60~69 分为尚可,<60 分为差。

1.4 统计处理方法 记录膝关节术前及术后 HSS 和各单项评分,包括疼痛、功能、活动度、肌力、屈曲畸形及稳定性,采用 SPSS 11.5 统计软件进行配对设计定量资料的 *t* 检验比较治疗前后的评分。

2 结果

本组 10 例(12 膝)HA 患者,单膝手术出血量平均 750 ml,术后单膝引流量为 400 ml。8 例单膝置换未输血,2 例同时双膝置换输血 4 单位悬红细胞。术后无深静脉血栓、感染等并发症,1 例术后 3 d 功能锻炼时出现膝关节肿胀,考虑为凝血因子降低,予以加大凝血因子输注量后症状控制。所有 HA 患者出血量和引流量较骨性关节炎和类风湿关节炎患者明显增加。所有患者获随访,时间 6~24 个月,平均 11 个月。HSS 各项评分见表 1,术后各项评分均高于术前。优 6 膝,良 4 膝,尚可 2 膝。2 例内翻合并侧方 10°不稳,经内侧韧带松解及选用限制性较高并有延长杆的 LCCK 假体,术后无关节不稳。TKA 缓解疼痛作用明显,绝大部分患者疼痛明显减轻或消失,生活质量明显提高。

3 讨论

3.1 TKA 治疗血友病性膝关节炎的现状 血友病是一种遗传性凝血因子缺乏病,血友病性关节炎主要是在整个儿童时期表现为关节内反复出血,重症

表 1 10 膝手术前后 HSS 各项评分(分, $\bar{x} \pm s$)Tab.1 HSS scores before and after treatment of 10 knees (score, $\bar{x} \pm s$)

时间	总分	疼痛	功能	活动度	肌力	屈曲畸形	稳定性
术前	44.9±12.5	8.5±4.1	6.4±3.1	6.1±3.2	4.4±2.9	4.9±2.9	5.3±2.1
术后	84.4±10.2	24.5±4.4	18.3±3.2	11.5±3.5	7.4±2.5	7.5±1.9	8.7±1.2
<i>t</i> 值	-17.81	-16.01	-23.59	-5.58	-4.88	-3.98	-8.51
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

者在开始走路时就见有关节内出血, 就诊时多为晚期, 此时关节运动严重受限、肌肉萎缩, 往往出现屈曲挛缩畸形, 甚至严重病残。关节病变以膝关节为最多, 其次为踝、肘、肩和髋关节。由于 10%~30% 的严重血友病患者会形成抑制物 (VIII 因子和 IX 因子的中和性抗体), 抑制物的形成是血友病最为严重的并发症之一, 会造成关节腔内反复出血发作, 严重影响关节功能, 而且一般认为 VIII 因子抗体是择期关节置换手术的禁忌证^[3]。基于血友病性关节炎的特点, 目前 TKA 治疗血友病性关节炎的疗效还存在争议。一些学者认为, 血友病患者 TKA 术后, 由于关节内纤维化及肌肉挛缩, 关节功能及活动度恢复不满意; 即便 TKA 后膝关节功能改善满意, 肘、踝、髋等其他关节病变的发生也常常会导致最终预后不良^[4-5]。DeGnore 和 Wilson^[6]认为反复多次输注血制品容易造成 HIV 感染, 可能导致血友病患者在行 TKA 术后发生感染。但也有学者认为 TKA 可缓解晚期血友病患者的膝关节疼痛, 改善关节功能和生活质量^[7-8]。本组 10 例 12 膝随访结果表明, TKA 是治疗血友病性关节炎的有效手段, 特别在疼痛缓解方面非常明显, 绝大部分患者疼痛明显减轻或消失, 生活质量明显提高, 本组 12 膝, 6 膝已无疼痛, 其余 6 膝仅有轻微疼痛到中度疼痛; 同时对功能的改善也十分明显, 使患者能够回归正常生活。

3.2 手术方法及假体选择 血友病性关节炎常见立体结构性畸形, 常合并胫骨外旋、内外翻畸形和屈膝挛缩畸形, 术前要对畸形进行评估, 包括韧带松解程度, 是否需要骨移植, 选择何种类型假体等。笔者认为正确的软组织松解十分重要, 手术中可通过充分切除关节内挛缩纤维组织, 松解后方关节囊, 有利于矫正膝关节的屈曲畸形, 使患者的伸直功能得到改善。对于关节屈曲受限的患者, 可采用股四头肌肌腱 V-Y 成形术。本研究中对 1 例膝关节强直患者行股四头肌肌腱 V-Y 成形术进行伸膝装置松解, 术后患者屈曲功能恢复满意。本研究中有 2 例双膝关节均受累, 对于这部分患者的治疗, 应尽可能在一次手术中完成双膝关节置换, 不仅减少凝血因子使用量和降低医疗费用, 还可减少抗体抑制物的形成风险。

与其他关节炎患者比较, 血友病性关节炎患者行膝关节置换术后容易发生假体松动, 这可能与假体和骨水泥界面少量出血有关, 因此, 笔者体会行 TKA 术, 尽量不使用止血带。如果出血明显需用止血带, 在假体安装前, 应放松止血带进行严密止血, 关闭伤口时务必放置引流, 防止术后关节内血肿形成。

假体的选择上要根据患者的关节畸形、软组织挛缩及骨缺损情况, 笔者一般多选用后稳定型 PS 型假体。但患者如合并明显屈曲挛缩、外翻、外旋时, 其韧带结构不能提供假体稳定, 可考虑选用限制性较高并有延长杆的 LCCK 假体或稳定加强型衬垫。有骨缺损明显时, 可予以植骨或金属垫片填充。本研究中 1 例左膝外翻畸形 25°, 屈曲畸形 40°, 右膝存在关节不稳, 行植骨并选用限制性较高的 LCCK 假体, 术后患者疼痛明显缓解, 关节功能恢复较满意。LCCK 假体限制性介于普通假体与铰链膝之间, 这种假体可使中度和以上的一侧副韧带不稳定患者在不修复副韧带的情况下获得关节的稳定, 避免了过早使用铰链膝。由于血友病性关节炎患者较年轻, 目前的假体寿命很难实现一次置换使用终身, 因此, LCCK 假体为患者再次置换提供了更好的条件。铰链膝为完全限制性假体, 虽然提供了良好的内在稳定, 但假体易下沉、松动断裂、感染等并发症, 一旦手术失败, 无法施行补救的再次置换, 而 HA 患者较年轻, 且长期无法正常活动骨质较疏松, 使用铰链膝更易松动, 不主张在 HA 患者使用铰链膝关节。

3.3 围收缩期凝血因子的替代治疗 随着血友病诊断技术的发展和凝血因子的替代疗法的完善, 血友病已经不是手术的绝对禁忌证。调整术前、术中及术后的凝血因子水平是手术成功的关键。本组 10 例 12 膝均在我院血液科医师的密切配合下完成。甲型血友病患者通常术前 1 d 补充基因重组 FVIII 因子 (拜科奇), 输注后 8~12 h 检测患者血浆 FVIII 水平, 判定其输注效果, 指导 VIII 因子的替代治疗方案。若输注凝血因子后检测因子水平与预估应达到凝血因子水平相差较大, 应注意有无凝血因子抑制物的产生。由于 FVIII 因子的半衰期为 8~12 h, 术后 VIII 因子按照 8~12 h 输注 1 次。手术当日 VIII 因子水平维持在 80% 以上, 术后 3 d 维持在 60% 以上, 以后根据出血和 FVIII 因子水

平补充凝血因子量,使其维持在 40%以上。乙型血友病患者术前 1~2 d 和手术当天予以凝血酶原复合物制剂(PCC),FIX 因子的半衰期比 FVIII 因子更长,所以术后每 12 h 输注 1 次,手术当日使 FIX 活性水平>40%,术后 1~3 d FIX 活性水平>30%,以后根据出血和 FVIII 因子水平补充凝血因子量,使 FIX 因子活性水平>20%,APTT 在 50~60 s。所有 HA 患者术前常规行 VIII 因子、IX 因子中和抗体的筛择,首先进行 APTT 纠正试验,若结果阳性再用 Betheda/Nijmegen 法测定,检测有无抗体。围手术期凝血因子的替代治疗,治疗有效性指标应该是凝血因子水平,APTT 只是一个重要参考指标。直接补充因子,具有输血量少、迅速提高因子水平达到止血效果,而输注其他血制品如血浆、冷沉淀等,其含凝血因子较低,需大量,易导致心脏负荷过大或肺水肿等问题,也可能引发如凝血因子抗体、血栓形成、溶血反应、肝炎、HIV 感染等并发症。基因重组 FVIII 因子(拜科奇)更具有安全性。

在凝血因子的替代过程中要注意:①发热时,凝血因子代谢会加快,所以使用间隔可以稍减少。②深静脉血栓形成。对于术后下肢肿胀,不能用凝血因子缺乏来解释的患者要考虑深静脉血栓形成,在凝血因子活性纠正后再使用低分子肝素;围手术期还可以穿弹力袜预防治疗,直到患者能活动^[9]。③凝血因子抑制物的产生。凝血因子抑制物的产生与大剂量凝血因子的替代治疗、先天易感有关,这类血友病患者需要手术治疗时,围手术期若予以输注 FVIII 因子,则由于 FVIII 抗体的存在而使 FVIII 活性消失,从而出现大量皮下出血。所以治疗此类患者应采取另一种凝血因子替代治疗,如重组 rFVIIa,但效果明显不如真正缺乏的因子。也可以应用凝血酶原复合物、去氨加压素、冷沉淀或加大凝血因子输注量,使用激素、免疫抑制剂如环磷酰胺等以降低抗体的滴度。④对于术后患者出现不明原因高热,在排除关节感染后,应考虑是否产生抗体或由于凝血因子浓度过低造成出血倾向,本组有 1 例,术后 1 周出现反复高热,排除

关节感染后,加大输注 FVIII 因子量,体温降至正常。

通过本研究,笔者认为严格围手术期凝血因子的替代治疗,TKA 已成为血友病性膝关节炎一种安全有效的治疗手段,可以有效减轻膝关节疼痛,改善膝关节功能。但还应该认识到血友病是一个进行性发展的疾病,可以累及全身关节,TKA 后其他关节仍存在容易出血的倾向,仍需继续使用凝血因子替代治疗。

参考文献

- [1] Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management[J]. J Bone Joint Surg Am, 1977, 59(3): 287-305.
- [2] Beaver RJ, Mahomed M, Backstein D, et al. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee. A survivorship analysis[J]. J Bone Joint Surg Br, 1992, 74: 105-110.
- [3] 吕厚山, 林剑浩. 现代人工关节外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 440.
Lü HS, Lin JH. Modern artificial joint surgery[M]. Beijing: People's Medical Press, 2006: 440. Chinese.
- [4] Sheth DS, Oldfield D, Ambrose C, et al. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy[J]. J Arthroplasty, 2004, 19(1): 56-60.
- [5] Legroux-Gérot I, Strouk G, Parquet A, et al. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy[J]. Joint Bone Spine, 2003, 70(1): 22-32.
- [6] DeGnoro LT, Wilson FC. Surgical management of hemophilic arthropathy[J]. Instr Course Lect, 1989, 38: 383-388.
- [7] Bae DK, Yoon KH, Kim HS, et al. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee[J]. J Arthroplasty, 2005, 20(5): 664-668.
- [8] 何志勇, 吴海山, 狄正林, 等. 全膝置换术治疗晚期血友病性膝关节炎疗效分析[J]. 中国骨伤, 2006, 19(7): 395-397.
He ZY, Wu HS, Di ZL, et al. Total knee replacement for the treatment of anaphase hemophilic arthropathy[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2006, 19(7): 395-397. Chinese with abstract in English.
- [9] Mauser-Bunschoten EP, Franssen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient; the down side of increased life expectancy[J]. Haemophilia, 2009, 15(4): 853-863.

(收稿日期: 2011-06-28 本文编辑: 连智华)

广告目次

- 1. 盘龙七片(陕西盘龙制药集团有限公司) (封 2)
- 2. 同息通、曲安奈德注射液(昆明积大制药有限公司) (封 3)
- 3. 腰痹痛胶囊(江苏康缘药业股份有限公司) (封底)
- 4. 复方南星止痛膏(江苏南星药业有限责任公司) (对封 2)
- 5. 颈痛颗粒(山东福瑞达医药集团公司) (对中文目次 1)