

HEAD-US-C 超声评估量表对中间型/重型血友病 A 患者按需和预防替代治疗关节损伤评价

李军 刘葳 郭新娟 丁小玲 吕冰梅 肖静 孙庆利
李东爽 张文凤 周劲冲 李长平 杨仁池

【摘要】 目的 探讨血友病关节超声评估量表(Haemophilic Early Arthropathy Detection with UltraSound in China, HEAD-US-C)对中间型/重型血友病 A 患者按需、预防治疗关节损伤评估的适用性。方法 回顾性分析 2015 年 6 月至 2017 年 7 月 70 例接受肘、膝、踝关节超声检查的中间型及重型血友病 A 患者,应用 HEAD-US-C 超声评估量表及血友病关节健康评分量表 2.1 版(HJHS2.1)进行关节状况评分。对按需、预防治疗患者 HEAD-US-C、HJHS 评分进行相关性分析。结果 70 例中间型及重型血友病 A 患者共接受 919 例次关节超声检查。在中间型血友病患者中,按需、预防治疗组患者中位年靶关节出血次数差异无统计学意义[1(0, 7)对 1(0, 5), $z = 1.271, P = 0.137$]。按需治疗组中位 HEAD-US-C 评分[1(0, 6)对 0.5(0, 3), $z = 0.177, P = 0.046$]及 HJHS 评分[2(0, 4)对 2(0, 3), $z = 0.375, P = 0.007$]明显高于预防治疗组。重型血友病患者按需、预防治疗组中位 HEAD-US-C 评分分别为 4(0, 7)、1(0, 6)($z = 2.189, P = 0.008$),中位 HJHS 评分分别为 4(1, 6)、2(0, 5)($z = 3.646, P < 0.001$),年靶关节出血次数分别为 3(0, 8)、2(0, 8)($z = 0.780, P = 0.037$),按需治疗组均高于预防治疗组。按需、预防治疗组患者 HEAD-US-C 评分与 HJHS 评分均存在正相关关系(P 值均 < 0.05)。重型患者按需、预防治疗组 HEAD-US-C 评分与 HJHS 评分的相关系数分别为 0.739(95%CI 0.708 ~ 0.767)、0.865(95%CI 0.848 ~ 0.880),95%CI 不重合($P < 0.05$),预防治疗组两评分系统间具有更强的相关性。结论 中间型/重型血友病 A 患者预防治疗疗效明显优于按需治疗。HEAD-US-C 超声评估量表可有效评估中间型/重型血友病 A 患者按需、预防治疗关节损伤状况,与 HJHS 系统一致性较好,可为临床疗效评估提供客观指标。

【关键词】 血友病 A; 替代治疗; 关节疾病; 超声检查; 评分系统

基金项目:十三五国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0901503);中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2016-I2M-1-002)

HEAD-US-C quantitative ultrasound assessment scale in evaluation of joint damage in patients with moderate or severe hemophilia A received on-demand versus prophylaxis replacement therapy Li Jun*, Liu Wei, Guo Xinjuan, Ding Xiaoling, Lyu Bingmei, Xiao Jing, Sun Qingli, Li Dongshuang, Zhang Wenfeng, Zhong Jinchong, Li Changping, Yang Renchi*. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the evaluation of joint injury by HEAD-US-C (Haemophilic Early Arthropathy Detection with UltraSound in China, HEAD-US-C) in patients with moderate or severe hemophilia A treated with prophylaxis vs on-demand. **Methods** The patients from June 2015 to July 2017 with moderate or severe hemophilia A were examined by ultrasound imaging of the elbows, knees and ankles; Meanwhile the HEAD-US-C ultrasound assessment scale and hemophilia joint health score scale 2.1 (HJHS2.1) were used to score the joint status. The correlation between the HEAD-US-C and HJHS score

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.006

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院(李军、刘葳、郭新娟、丁小玲、吕冰梅、肖静、孙庆利、李东爽、张文凤、周劲冲、杨仁池);天津医科大学公共卫生学院(李长平)

通信作者:杨仁池, Email:rcyang@ihcams.ac.cn

was performed in prophylaxis group and on-demand group patients, respectively. **Results** A total of 925 cases of joint ultrasonography were conducted in 70 patients with moderate or severe hemophilia A. Among patients with moderate hemophilia, the median (IQR) of HEAD-US-C score and HJHS score in on-demand group were significantly higher than those in the prophylaxis group [1 (0, 6) vs 0.5 (0, 3), $z=0.177$, $P=0.046$], [2 (0, 4) vs 2 (0, 3) $z=0.375$, $P=0.007$], even though there was no significant difference of the median (IQR) number of annualized target joints bleeding episodes between on-demand and prophylaxis groups [1 (0, 7) vs 1 (0, 5), $z=1.271$, $P=0.137$]. Unlike in moderate cases, on-demand treatment group had more annualized target joints bleeding episodes than prophylaxis group among patients with severe hemophilia [3 (0, 8) vs 2 (0, 8), $z=0.780$ $P=0.037$]. The prophylaxis group compared favorably with on-demand therapy group in terms of HEAD-US-C score [1 (0, 6) vs 4 (0, 7), $z=2.189$, $P=0.008$], and HJHS score [2 (0, 5), 4 (1, 6), $z=3646$, $P<0.001$] for the severe hemophilia patients. The positive correlation between HEAD-US-C score and HJHS score was identified ($P<0.05$), whether on-demand treatment or prophylaxis groups. The correlation coefficient between HEAD-US-C score and HJHS score in on-demand treatment and prophylaxis groups were 0.739 (95% CI 0.708–0.708), 0.865 (95% CI 0.848–0.848) respectively, and 95% CI didn't overlap ($P<0.05$), indicating that the correlation coefficient in prophylaxis group had stronger correlation than that in on-demand group. **Conclusions** Clinical effects of prophylaxis were significantly better than those of on-demand treatment in patients with moderate or severe haemophilia A. HEAD-US-C scoring system could effectively evaluate joints damage in hemophilia A patients treated with on-demand or prophylaxis, companied by significantly positive correlation with HJHS clinical evaluation system, and provided objective index for clinical effect assessment.

【Key words】 Hemophilia A; Replacement therapy; Joint disease; Ultrasonography; Scoring system

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901503); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-002)

替代治疗是预防血友病患者出血、减少严重并发症、改善生活质量的关键措施。根据替代治疗的频次可以分为按需治疗和预防治疗。预防治疗是血友病规范治疗的重要组成部分,能够有效减少关节、肌肉出血次数,降低关节畸形等致残率^[1-2]。定期进行关节功能评估可以为制定或调整预防治疗方案以及处理关节病变提供依据。经济、简便和实时的超声影像学检查是血友病预防治疗疗效评估、监测关节病进展的有效手段^[3-5]。本研究我们运用血友病关节超声评估量表(HEAD-US in China, HEAD-US-C)^[5]对血友病A患者按需和预防替代治疗进行了疗效评价,并与临床血友病关节健康评分量表2.1版(HJHS2.1)评分及年靶关节出血次数进行对照分析,现报道如下。

病例与方法

一、研究对象

2015年6月至2017年7月,70例中间型及重型血友病A患者接受肘、膝、踝关节超声影像检查,应用超声评估量表HEAD-US-C进行评分。同时参照HJHS2.1^[6]进行关节健康状况评分。血友病诊断符合2013年世界血友病联盟(WFH)《血友病指南》第2版^[4]标准。

本研究按照实际替代治疗频次进行分组。预

防治组:规律性替代治疗,FVIII制剂每次 ≥ 10 IU/kg,每周2次,每年持续45周以上者。按需治疗组:患者只在出血发作时进行替代治疗,或低于上述推荐剂量预防治疗,或持续时间不足45周。

二、仪器与方法

1. 超声检查方法:应用Logic 7彩色多普勒超声诊断及Philips IU22彩色多普勒超声诊断仪扫查,L8-12/L12-5 MHz高频线阵探头,肌骨条件行超声扫查;应用能量多普勒超声(PDUS)观察滑膜血管增生(即应用PDUS观察滑膜血流信号)。

2. HEAD-US-C超声评估量表:在HEAD-US^[7]基础上,增加疾病活动性指标:关节渗出及滑膜血管增生。参照Melchiorre评分系统给予分级赋分(表1)。

三、统计学处理

采用SAS 9.3进行统计分析。对于定量资料,根据资料满足的前提条件,统计描述采用 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用秩和检验;评分之间的相关性分析采用Spearman等级相关,并计算相关系数的95%CI。显著性水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

全部70例中间型、重型血友病A患者共进行919例次(单人检查次数2~30次)关节检查,其中肘

表 1 HEAD-US 及 HEAD-US-C 评估量表

评分标准	HEAD-US 评分	HEAD-US-C 评分
关节渗出		
无		0
少量		1
中量		2
大量		3
滑膜血管增生		
无		0
ROI < 3 处血流信号		1
ROI ≥ 3 处血流信号或树枝状血流信号		2
滑膜增生		
无	0	0
轻、中度	1	1
重度	2	2
软骨		
正常	0	0
靶表面 < 25% 的关节软骨缺失	1	1
靶表面 ≤ 50% 的关节软骨缺失	2	2
靶表面 > 50% 的关节软骨缺失	3	3
靶表面的关节软骨完全缺失	4	4
骨骼		
正常	0	0
软骨下骨轻度不规则伴/不伴关节周围小骨赘	1	1
软骨下骨明显不规则和/或显著的关节周围骨赘形成	2	2

注:ROI:感兴趣区域

关节 67 人(291 例次);膝关节 70 人(302 例次);踝关节 67 人(326 例次)。患者均为男性,中位年龄 13 (8, 19) 岁。在 919 例次关节检查中,69 例(529 例次,占 57.2%)存在疾病活动性。其中积液 40 例(313 例次);滑膜增生 64 例(504 例次);滑膜血管增生 24 例(249 例次);存在骨软骨改变 55 例(356 例次),其中软骨改变 55 例(356 例次),骨改变 38 例(244 例次)。

39 例中间型患者中,29 例接受按需治疗,10 例接受预防治疗;31 例重型患者中,16 例接受按需治疗,15 例接受预防治疗。接受预防治疗的中间型患者 FVIII 水平为 1.3%(1.0%~1.5%),预防治疗前每月出血 6(2~10)次,因此建议其行预防治疗。中间型/重型按需治疗组 HEAD-US-C 评分和 HJHS 评分均高于预防治疗组,差异均有统计学意义。重型患者按需治疗组年靶关节出血次数高于预防治疗组,差异有统计学意义(表 2)。

相关性分析见表 3,按需、预防替代治疗组 HEAD-US-C 评分与 HJHS 评分存在正相关关系(P 值均 < 0.05),中间型患者 HEAD-US-C 评分与 HJHS

评分的相关系数的 95%CI 在不同治疗组间有重合($P > 0.05$),相关性的差异无统计学意义。重型患者 HEAD-US-C 评分与 HJHS 评分的相关系数的 95%CI 在不同治疗组间不重合($P < 0.05$),相关性的差

表 2 HEAD-US-C 评分与 HJHS 评分评价中间型/重型血友病 A 患者按需、预防替代治疗疗效

组别	样本量 (例次)	HEAD-US-C 评分	HJHS 评分	年出血 次数
中间型				
按需治疗	340	1(0,6)	2(0,4)	1(0,7)
预防治疗	136	0.5(0,3)	2(0,3)	1(0,5)
z 值		0.177	0.375	1.271
P 值		0.046	0.007	0.137
重型				
按需治疗	219	4(0,7)	4(1,6)	3(0,8)
预防治疗	224	1(0,6)	2(0,5)	2(0,8)
z 值		2.189	3.646	0.780
P 值		0.008	<0.001	0.037

注:HEAD-US-C:血友病关节超声评估量表;HJHS:血友病关节健康评分量表

表3 按需、预防替代治疗 HEAD-US-C/HJHS 评分间相关性分析($n=919$)

组别	r_s 值	95%CI	P值
中间型			
按需治疗	0.689	0.654 ~ 0.721	< 0.001
预防治疗	0.715	0.682 ~ 0.745	< 0.001
P值 ^a		> 0.05	
重型			
按需治疗	0.739	0.708 ~ 0.767	< 0.001
预防治疗	0.865	0.848 ~ 0.880	< 0.001
P值 ^a		< 0.05	

注:HEAD-US-C:血友病关节超声评估量表;HJHS:血友病关节健康评分量表;^a:相关系数比较

异有统计学意义,预防治疗组具有更强的相关性。

讨 论

规律的替代治疗是减少血友病患者关节肌肉出血次数、降低关节畸形等致残率、改善生活质量的关键措施。根据替代治疗的频次可以分为按需治疗和预防治疗。两项随机临床试验证明,儿童早期的初级、次级预防治疗能够减少少年出血次数,显著降低血友病性关节炎发生率,有效保护关节功能,改善患者生活质量^[8-9]。1994年WHO及WFH推荐预防治疗为儿童血友病患者的首选治疗方案^[10]。

不同于儿童的初级预防治疗,青少年及成年患者次级或三级预防的主要目的是阻止或延缓骨骼肌肉损害,减少或防止其他出血相关并发症。由于缺乏高质量的临床数据,次级及三级预防治疗在青少年及成年血友病患者综合治疗中的地位尚不明确。虽然相关报道显示青少年及成年患者的晚期预防治疗能够显著减少少年出血次数(4.2对35.8, $P < 0.01$)及关节出血次数(3.3对32.4, $P < 0.01$),但凝血因子费用高昂^[11]。一项持续3年的SPINART多中心随机临床试验显示,与按需治疗比较,次级及三级预防治疗能够明显减少出血次数,改善关节功能、生活质量、活动能力,但不能逆转MRI证实的关节结构损害^[12-13]。目前发达国家约半数的青少年、成年患者仍进行按需替代治疗,治疗方案不统一。主要原因:①成年患者体格发育成熟;②长期预防治疗产生高额费用;③评价疗效多依赖疼痛等主观指标及临床物理检查,缺乏能够在临床广泛采用的客观的影像学评价体系,缺乏明确的成本效益获益;④对长期大剂量应用凝血因子预防治疗产生抑

制物的忧虑;⑤患者长期预防的依从性;⑥多数医师倾向于在患者青春期后改变预防治疗方案^[14]。英国学者提出成年患者能够从预防治疗中获益,特别是对于靶关节反复出血、影响日常活动和就业的患者,但并未明确预防方案^[15]。

影像学检查能够更早期、准确、客观评价血友病关节损伤,是以HJHS为代表的临床物理评估系统的有效补充,为制定或调整预防治疗方案提供依据。但MRI检查费用高、耗时长,需患者长时间严格保持固定姿态,阻碍了其在血友病患者关节状态评估中的广泛应用。经济、简便、实时且具备高分辨性能的超声影像学检查已经成为血友病疗效评估、监测关节病进展广泛采用的有效手段^[3-5]。HEAD-US半定量评估量表具有简洁快速和易操作性的特点,客观性强^[7]。WFH将其推荐为血友病性关节炎筛查、随访的首选超声评估系统^[16]。但HEAD-US评估量表存在敏感性相对不足的缺点。我们的既往研究表明,我国大多数患者存在血友病A疾病活动性改变:积液(39%)、滑膜增生(77%)及滑膜血管增生(49%)^[3]。HEAD-US评分系统不包含关节渗出及滑膜血管增生指标,影响其客观性和敏感性。因此,我们在HEAD-US量表基础上,增加疾病活动性生物指标关节渗出、滑膜血管增生,提出更适合中国国情的优化评估量表HEAD-US-C,并证明HEAD-US-C量表与Melchiorre、HEAD-US量表一样,与HJHS评分存在正相关关系(r_s 分别为0.765、0.747、0.762)。而且,HEAD-US-C量表的敏感性明显高于HEAD-US量表,阳性率分别为59.5%、56.6%($P < 0.001$)^[5]。

本研究中,中间型患者预防、按需治疗年靶关节出血次数差异并无统计学意义,但预防治疗组HJHS及HEAD-US-C评分均明显低于按需治疗组,提示单一的年靶关节出血次数并不能全面评估疗效。中间型/重型患者预防治疗组HEAD-US-C评分、HJHS评分均低于按需治疗组,两评分存在正相关关系,表明HEAD-US-C评分与HJHS评分具有良好的一致性,符合临床实际。上述结果证实:预防治疗疗效明显优于按需治疗。HEAD-US-C超声评估量表可有效评估关节损伤状况,为临床疗效评估提供客观指标。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组、中国血友病协作组. 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, 2017, 38 (5):364- 370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.002.
- [2] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(11):1935-1939. DOI: 10.1111/jth.12672.
- [3] 李军, 丁小玲, 吕冰梅, 等. 血友病性膝关节病的超声特征 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (5): 434-437. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.012.
- [4] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- [5] 李军, 郭新娟, 丁小玲, 等. 血友病性关节病 HEAD-US 半定量超声评估量表的临床应用及优化探索 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (2): 132- 136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2018.02.011.
- [6] Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(2):223-230. DOI: 10.1002/acr.20353.
- [7] Martinoli C, Della CAO, Di MG, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109 (6):1170-1179. DOI: 10.1160/TH12-11-0874.
- [8] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (6):535-544. DOI: 10.1056/NEJMoa067659.
- [9] Gringeri A, Lundin B, von MS, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study) [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9 (4):700- 710. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x.
- [10] Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia [J]. *Bull World Health Organ*, 1995, 73 (5):691-701.
- [11] Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs [J]. *Haemophilia*, 2008, 14 (5):945-951. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01791.x.
- [12] Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (11):2115-2124. DOI: 10.1111/jth.13811.
- [13] Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART) [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (6):1119- 1127. DOI: 10.1111/jth.12202.
- [14] Oldenburg J, Brackmann HH. Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A [J]. *Thromb Res*, 2014, 134 Suppl 1:S33-37. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.019.
- [15] Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149 (4):498- 507. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08139.x.
- [16] MND DM, Pasta G, Airaldi S, et al. Ultrasound for early detection of joint disease in patients with hemophilic arthropathy [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(8) DOI: 10.3390/jcm6080077.

(收稿日期:2018-05-30)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部