

^{32}P -胶体滑膜切除术治疗血友病性关节炎 326例疗效观察

王臻 张茵 葛英辉 刘慧娟 刘艳慧 赵甲军 窦银聪 雷平冲

【摘要】目的 观察 ^{32}P -胶体滑膜切除术治疗血友病性关节炎的疗效,并评估MRI Denver评分对血友病性关节炎进行分期的临床意义。**方法** 对326例血友病患者的405个关节进行 ^{32}P -胶体滑膜切除术治疗,根据MRI表现对102个关节进行Denver评分并比较0~6分和7~10分组临床疗效的差异,观察29个膝关节治疗前后滑膜体积变化。**结果** ①全部326例血友病性关节炎患者治疗前的疼痛评分为(3.2±2.4)分,治疗后6个月及1、2、3年分别为(1.2±0.6)分(285例)、(1.7±0.5)分(242例)、(2.1±1.1)分(212例)、(2.2±1.6)分(176例),均低于治疗前(P 值分别为0.021、0.032、0.030、0.037)。②全部326例血友病患者治疗前的出血频次为(15.1±3.6)次/年,治疗后1、2、3年分别为(2.1±0.7)、(4.3±0.6)、(4.8±0.8)次/年,均低于治疗前(P 值分别为0.016、0.011、0.025)。③治疗后6个月及1、2、3年靶关节活动度明显改善的比例分别为68.50%(248/362)、58.39%(181/310)、55.67%(162/239)、42.61%(75/176);Denver评分0~6分组治疗后6个月、1年和2年的HSS评分均高于7~10分组(P 值分别为0.011、0.007、0.026)。④Denver评分0~6分组(45个靶关节)治疗前出血频次为(13.0±1.9)次/年,治疗后1、2年分别为(1.3±0.6)、(3.1±0.9)次/年,均低于治疗前(P 值分别为0.002、0.009);Denver评分7~10分组(57个靶关节)治疗前出血频次为(16.6±2.1)次/年,治疗后1、2年分别为(3.1±0.9)、(5.7±1.1)次/年,均低于治疗前(P 值分别为0.008、0.004)。Denver评分7~10分组治疗前出血频次与0~6分组差异无统计学意义($P=0.773$),治疗后1、2年均高于0~6分组(P 值分别为0.028、0.042)。⑤29个膝关节治疗后6个月滑膜体积小于治疗前[(2 362.15±32.41) mm^3 对(3 012.40±39.78) mm^3 , $t=7.621$, $P<0.001$]。**结论** ^{32}P -胶体滑膜切除术治疗血友病性关节炎安全有效。Denver评分0~6分的患者行滑膜切除术治疗效果更佳。

【关键词】 血友病A; 血友病B; 滑膜炎; 磷放射性同位素; 磁共振成像

基金项目:国家自然科学基金(81271543)

Therapeutic response of radiosynovectomy with p-32 colloid in 326 patients with hemophilic arthropathy Wang Zhen, Zhang Yin, Ge Yinghui, Liu Huijuan, Liu Yanhui, Zhao Jiajun, Dou Yingcong, Lei Pingchong. Department of Hematology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China
Corresponding author: Lei Pingchong, Email: leipc5823@163.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic response of radiosynovectomy with p-32 colloid on hemophilic arthropathy, and to assess the effects of radiosynovectomy with Denver Score on hemophilic arthritis staging. **Methods** Radiosynovectomy with p-32 colloid was performed on 326 hemophilic arthritis patients (405 joints), and recorded bleeding before and after treatment. The MRI performance of 102 joints was evaluated by using Denver scoring system, then was divided into 0-6 and 7-10 groups. Finally, the differences between 2 groups were analyzed. **Results** Average pain score of all hemophilic arthritis patients at 6 months, 1, 2 and 3 years post treatment decreased from 3.2±2.4 ($n=326$) to 1.2±0.6 ($n=285$, $P=0.021$), 1.7±0.5 ($n=242$, $P=0.032$), 2.1±1.1 ($n=212$, $P=0.030$) and 2.2±1.6 ($n=176$, $P=0.037$), respectively. The frequency of bleeding in 405 joints at 1, 2 and 3 years post treatment decreased from 15.1±3.6 to 2.1±0.7, 4.3±0.6, and 4.8±0.8 times per year ($P<0.01$), respectively; Meanwhile, the proportions of significantly ameliorated joints' activities were observed as of 68.50% (248/362), 58.39% (181/310), 55.67% (162/239) and 42.61% (75/176), respectively. The frequencies of haemarthrosis at 1 and 2 years

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.009

作者单位: 450003 郑州大学人民医院(河南省人民医院)血液内科(王臻、张茵、刘艳慧、雷平冲),放射科(葛英辉、窦银聪),骨科(赵甲军),儿科(刘慧娟)

通信作者: 雷平冲, Email: leipc5823@163.com

post treatment in patients with 0-6 Denver Score (45 target joints) reduced from 13.0±1.9 to 1.3±0.6 ($P=0.002$) and 3.1±0.9 ($P=0.009$) times per year, respectively, which also decreased in 7-10 group (57 target joints) from 16.6±2.1 to 3.1±0.9 ($P=0.008$) and 5.7±1.1 ($P=0.004$) times per year, respectively. There was no statistical difference between 0-6 and 7-10 groups before treatment in the terms of haemarthrosis frequency ($P=0.773$). However, 7-10 group had higher haemarthrosis frequency at 1 and 2 years post treatment compare with 0-6 group ($P=0.028$ and 0.042, respectively). Synovial volumes in 29 joints reduced after 6 month when compared with baseline [(2 362.15±32.41) mm³ vs (3 012.40±39.78) mm³, $t=7.621$, $P<0.001$]. **Conclusion** Radiosynovectomy with p-32 colloid on haemophilic synovitis was a safe and effective procedure. The patients with Denver Score of 0-7 had lower frequency of haemarthrosis.

【Key words】 Hemophilia A; Hemophilia B; Synovitis; Phosphorus radioisotopes; Magnetic resonance imaging

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271543)

血友病(haemophilia)是一种X染色体连锁的隐性遗传出血性疾病,反复发作的关节腔出血是其特征性临床表现,可严重影响患者生活质量并致残。慢性血友病性关节病的治疗方法之一是去除增生的滑膜,以减少关节腔出血^[1]。放射性核素滑膜切除术是简单、安全、有效的治疗方法,在国外已经开展多年,国内仅数家医院开展此项治疗,迄今尚无大样本的临床研究资料。我院近年来采用³²P-胶体滑膜切除术对326例血友病患者的405个病变关节进行治疗,报告如下。

病例与方法

一、病例资料

2011年1月至2016年2月于河南省人民医院确诊为血友病性关节病的326例患者405个病变关节纳入研究。均为男性,中位年龄19(6-55)岁,血友病A 282例(349个关节),血友病B 44例(56个关节)。按照凝血因子VIII(FVIII)/IX(FIX)活性(FVIII:C/FIX:C)分型^[2]:轻型(FVIII:C/FIX:C > 5%~40%)31例,中间型(FVIII:C/FIX:C 1%~5%)85例,重型(FVIII:C/FIX:C < 1%)210例。治疗前出血频次为(15.1±3.6)次/年。凝血因子抑制物:血友病A 20例(高滴度抑制物7例),血友病B 4例(高滴度抑制物1例)。入组标准:①关节出血≥3次/年;②关节持续出血肿胀≥3个月;③关节间断肿胀疼痛≥半年。排除标准:①骨关节融合者;②关节急性出血者;③关节附近皮肤感染者。

326例患者405个关节分布情况见表1。

二、Denver 评分方法

在抑制物阴性重型血友病患者中选取102个关节,由3名有经验的放射科医师采用盲审法根据MRI表现对102个关节进行Denver评分^[3]:0分:正

常关节;1分:少量关节积液/积血(主要位于关节囊褶皱处);2分:中量关节积液/积血;3分:大量关节积液/积血(充满关节囊);4分:轻度滑膜增厚,无或少量含铁血黄素沉积;5分:中度滑膜增厚/含铁血黄素沉积;6分:重度滑膜增厚(滑膜厚度>5 mm)伴大量含铁血黄素沉积;7分:软骨下单个囊变或部分骨表面侵蚀;8分:软骨下囊变>1个或全部骨表面侵蚀;9分:软骨厚度丢失<50%;10分:软骨厚度丢失≥50%。关节腔内有多处病变者,选取最严重的病变部位进行评分。根据Denver评分结果将102个关节分为0~6分和7~10分两组,详见表2。

表1 326例行³²P-胶体滑膜切除术治疗的血友病患者病变关节分布(个)

组别	例数	病变关节					合计
		膝关节	踝关节	肘关节	髋关节	肩关节	
血友病A	282	175	94	64	10	6	349
血友病B	44	29	16	8	2	1	56
合计	326	204	110	72	12	7	405

表2 进行Denver评分的102个病变关节分布情况(个)

组别	膝关节	踝关节	肘关节	髋关节	肩关节	合计
血友病A						
0-6分	21	6	7	1	2	37
7-10分	31	10	9	2	0	52
血友病B						
0-6分	4	2	2	0	0	8
7-10分	3	1	0	1	0	5

三、治疗方法

治疗所用³²P-磷酸铬胶体为北京原子高科股份有限公司产品。³²P-磷酸铬胶体是一种绿色的胶体悬浮液,最大能量1.71 MeV,其在组织中的平均穿

透力为2.2 mm,最大7.9 mm,半衰期14.3 d。治疗方案:①治疗前检测FⅧ:C/FⅨ:C,APTT试验初筛抑制物(存在抑制物者通过Bethesda法测定抑制物滴度)。②替代治疗:术前20 min输注FⅧ(血友病A)/FⅨ(血友病B)^[2],使FⅧ:C/FⅨ:C达到30%,存在抑制物的患者加大凝血因子输注量或输注旁路制剂。③尽量抽出关节腔积液并注入³²P-磷酸铬胶体。12岁以上患者:膝关节1.0~1.8 mCi(1 mCi=3.7×10⁷ Bq),踝关节、肘关节0.50~1.00 mCi;6~12岁患者:膝关节0.5~1.0 mCi,踝关节、肘关节0.25~0.80 mCi。④³²P-磷酸铬胶体注射结束后关节腔内注射3~5 mg地塞米松。⑤注射后关节制动1周。

四、随访及疗效评估

治疗后6个月至3年通过查阅门诊和(或)住院病历资料、电话随访等方式进行疗效评估。评价指标包括关节疼痛评分、年出血频次、关节活动度评价。选择29个膝关节,用MRI测量治疗前后关节滑膜体积。

1. 关节疼痛评分:通过视觉模拟评分(VAS)^[4]测量关节疼痛程度(0~10分),0分表示无痛,10分代表难以忍受的剧烈疼痛。

2. 关节活动度评价:随机抽取32例患者40个膝关节,采用美国特种外科医院(HSS)评分^[5]评价关节功能。该评分满分为100分,包括疼痛30分、功能22分、活动范围18分、肌力10分、屈曲畸形10分、关节稳定性10分。HSS评分>85分为优,70~84分为良,60~69分为可,<60分为差。

3. MRI测量滑膜体积:采用美国GE公司生产的Discovery MR750 3.0T超导型磁共振机和HDxt 1.5T磁共振机进行常规序列扫描,以美国GE公司的ADW4.5工作站进行图像处理。由两位从事骨放射治疗的资深医师对29个膝关节进行治疗前后体积测量。

五、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据处理。计数资料用例数和百分数表示。患者治疗前后关节疼痛评

分、关节HSS评分、出血频率、滑膜体积采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 t 检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、³²P-胶体滑膜切除术前后关节疼痛和出血频次变化

全部405个靶关节中,260个关节(64.2%)治疗后疼痛明显减轻,关节疼痛频率降低者占71.8%(291/405)。治疗后6个月及1、2、3年疼痛评分均低于治疗前($t=2.332, P=0.021$; $t=2.114, P=0.032$; $t=2.118, P=0.030$; $t=2.110, P=0.037$)。治疗后1、2、3年出血频次均低于治疗前($t=2.520, P=0.016$; $t=2.584, P=0.011$; $t=2.281, P=0.025$)。详见表3。

表3 ³²P-胶体滑膜切除术前后关节疼痛评分及出血频次比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	关节数	疼痛评分(分)	出血频次(次/年)
治疗前	326	405	3.2±2.4	15.1±3.6
治疗后6个月	285	362	1.2±0.6 ^a	—
治疗后1年	242	310	1.7±0.5 ^a	2.1±0.7 ^a
治疗后2年	212	239	2.1±1.1 ^a	4.3±0.6 ^a
治疗后3年	145	176	2.2±1.6 ^a	4.8±0.8 ^a

注:—:无数据;与治疗前比较,^a $P<0.05$

二、³²P-胶体滑膜切除术前后关节活动度变化

治疗后6个月及1、2、3年关节活动度明显改善的患者比例分别为68.50%(248/362)、58.39%(181/310)、55.67%(162/239)、42.61%(75/176)。详见表4。

三、Denver评分0~6、7~10分组膝关节治疗前后关节活动度变化

采用HSS评分对Denver评分0~6、7~10分两组各20个膝关节进行活动度评价。治疗后6个月和1年两组HSS评分均高于治疗前($P<0.05$),治疗后2年两组膝关节HSS评分与治疗前比较差异均无统

表4 ³²P-胶体滑膜切除术后不同时间点病变关节活动度评估情况

组别	例数	关节数	关节活动度评估[病变关节数(%)]			
			明显改善	改善不明显	无改善	恶化
治疗后6个月	285	362	248(68.50)	84(23.20)	22(6.07)	8(2.20)
治疗后1年	242	310	181(58.39)	61(19.68)	62(20.00)	6(1.94)
治疗后2年	212	239	162(55.67)	48(20.50)	18(7.53)	11(4.60)
治疗后3年	145	176	75(42.61)	45(25.57)	52(29.55)	4(2.27)

计学意义($P > 0.05$)。Denver评分0~6分组治疗后6个月、1年和2年的HSS评分均高于7~10分组($t=2.615, P=0.011; t=3.015, P=0.007; t=2.389, P=0.026$)。详见表5。

四、Denver评分0~6、7~10分组治疗前后出血频次的比较

Denver评分0~6分组治疗后1、2年出血频次均低于治疗前($t=3.173, P=0.002; t=2.657, P=0.009$)。评分7~10分组(57个靶关节)治疗后1、2年的出血频次均低于治疗前($t=2.785, P=0.008; t=2.892, P=0.004$)。0~6、7~10分组治疗前出血频次差异无统计学意义($P=0.773$)，治疗后1、2年7~10分组出血频次均高于0~6分组($t=2.265, P=0.028; t=2.082, P=0.042$)。详见表6。

五、³²P-胶体滑膜切除术治疗前后关节滑膜体积变化

我们选取29个膝关节进行治疗前后滑膜体积比较,结果显示治疗后6个月滑膜体积较治疗前缩小[(2 362.15±32.41)mm³对(3 012.40±39.78)mm³, $t=7.621, P<0.001$]。治疗前后典型膝关节MRI表现见图1。

讨 论

血友病性关节炎病可累及全身各关节,关节出血的高峰期在儿童和青少年^[6]。滑膜切除是阻断“关节内出血—滑膜炎—关节内再出血”恶性循环的有效措施。

大多数重型血友病患者2岁前已经发生过关节出血。反复发生的关节出血可导致慢性血友病性

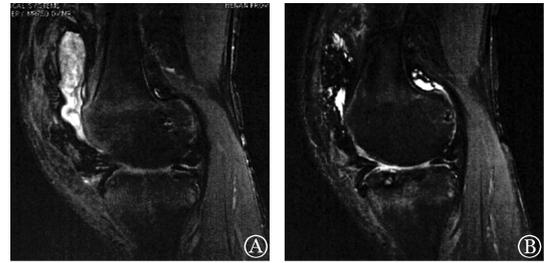


图1 膝关节血友病性关节炎患者³²P-胶体滑膜切除术治疗前(A)后(B)MRI检查结果

关节炎而致残,这一结果几乎是血友病患者的共同结局^[7]。血友病性骨关节病的发病率国外报告为60%~95%,国内报告为80.3%^[8]。

³²P-胶体滑膜切除术是一种操作简单、安全性高、疗效显著的治疗手段。³²P-磷酸铬胶体是纯β射线低渗透的放射源,曝光能量为2.5 mm的深度,其峰值辐射位于滑膜下2~3 mm^[9]。³²P胶体粒子体积约10倍于¹⁹⁸Au和⁹⁰Y,从关节间隙泄漏的放射性核素很少,对身体其他部位(骨或骨髓)造成辐射损伤的风险较低^[10]。致癌的风险低于1/10 000^[11]。

本研究纳入326例患者405个靶关节,术后随访3年,出血、疼痛的发生频次均大幅下降,关节活动得到改善。Siegel等^[10]报道了28例血友病患者,手术后随访半年,其中22例患者关节活动度改善,出血频次显著减少。国内姜磊等^[12]报道了23例患者的26个病变关节,术后6个月关节腔出血量减少30%以上,治疗有效率达88.5%,平均出血频率从治疗前的1.9次/月下降为治疗后的0.3次/月,平均疼痛评分从治疗前的2.4分下降为治疗后的1.4分,16

表5 Denver评分0~6、7~10分组³²P-胶体滑膜切除术治疗前后膝关节活动度HSS评分($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前			治疗后6个月			治疗后1年			治疗后2年		
	例数	关节数	HSS评分	例数	关节数	HSS评分	例数	关节数	HSS评分	例数	关节数	HSS评分
0~6分	18	20	43.1±10.9	17	19	81.6±15.4 ^a	16	18	78.2±10.2 ^a	14	15	65.6±9.8
7~10分	17	20	24.3±12.8	16	18	46.2±15.3 ^{ab}	13	16	45.4±11.7	11	14	39.3±6.2

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与0~6分组比较,^b $P < 0.05$

表6 Denver评分0~6、7~10分组³²P-胶体滑膜切除术治疗前后出血频次比较(次/年, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前			治疗后1年			治疗后2年		
	例数	关节数	出血频次	例数	关节数	出血频次	例数	关节数	出血频次
0~6分	43	45	13.0±1.9	26	28	1.3±0.6 ^a	18	22	2.4±0.9 ^a
7~10分	42	57	16.6±2.1	27	32	3.1±0.9 ^{ab}	19	26	5.7±1.1 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与0~6分组比较,^b $P < 0.05$

例(61.5%)患者治疗后关节活动度有改善。

血友病性关节病的评估手段包括X线平片、超声和MRI。目前,MRI被认为是评估血友病患者关节病变的最佳影像学方法,显示软组织及软骨病变的对比度及空间分辨率较高,可早期发现关节软骨的微小病灶并且能够量化观察指标^[13-14]。MRI的一些特殊序列还能够在关节软骨形态改变之前显示软骨成分的变化^[15]。

为了判断血友病性关节病的严重程度,需对其进行量化研究。Nuss等^[16]在2000年首次报道了MRI Denver评分系统。本研究中,Denver评分0~6分组治疗前出血频次与7~10分组差异无统计学意义,治疗后1、2年的出血频次低于于7~10分组($P < 0.05$),提示Denver评分 ≤ 6 分患者的滑膜切除术治疗效果较好。Denver评分简单、方便,适合临床应用,可对血友病性关节病进行临床分期。

本研究选取了29个病变关节进行平扫与增强MRI扫描,比较治疗前后滑膜体积变化并评估治疗效果。Zhang等^[14]应用MRI观察手术前后滑膜厚度减少的程度来判断放射性滑膜切除术的治疗效果,与我们的研究结果一致。本研究的不足在于随访的时间短、例数较少。

参考文献

- [1] 徐瑞燧,赵永强,康增寿,等. 32P-胶体滑膜切除术治疗慢性血友病滑膜炎[J]. 血栓与止血学, 2003, 9(2): 56-57. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2003.02.003.
- [2] 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(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(5): 461-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.020.
- [3] Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy [J]. Haemophilia, 2004, 10(4):383-389. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00902.x.
- [4] De La Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis [J]. Blood Transfus, 2013, 11(2):254-259. DOI: 10.2450/2012.0099-12.
- [5] Stupik A, Białoszewski D. A comparative analysis of the clinical utility of the Staffelstein-score and the hospital for special surgery knee score (HSS) in monitoring physiotherapy of total knee replacement patients-- preliminary study [J]. Ortop Traumatol Rehabil, 2009, 11(1):37-45.
- [6] Sivrioglu AK, Ozyurek S, Saglam M, et al. An advanced stage of ankle arthropathy in a haemophilic patient [J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013. pii: bcr2013009038. DOI: 10.1136/bcr-2013-009038.
- [7] Ozcan Z. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis [J]. Mol Imaging Radionucl Ther, 2014, 23(1):1-4. DOI: 10.4274/Mirt.49369.
- [8] 邓承琪. 血友病关节病[J]. 国外医学输血及血液学分册, 1984, 7(2):84-86.
- [9] Kavakli K, Aydođdu S, Omay SB, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience [J]. Haemophilia, 2006, 12(1):28-35. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01175.x.
- [10] Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, et al. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chronic phosphate synoviorthesis for treatment [J]. Radiology, 1994, 190(1):257-261. DOI: 10.1148/radiology.190.1.8259416.
- [11] Silva M, Luck JV, Leissing C. Opinions on radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: point/counterpoint [J]. Haemophilia, 2012, 18(6):836-842. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02908.x.
- [12] 姜磊,李培勇,郝平,等. 32P-胶体滑膜切除术治疗青少年血友病性关节炎的疗效[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(11): 1364-1366. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2007.11.020.
- [13] Dobón M, Lucia JF, Aguilar C, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy [J]. Haemophilia, 2003, 9(1):76-85. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2003.00702.x.
- [14] Zhang WQ, Han SQ, Yuan Z, et al. Effects of intraarticular ³²P colloid in the treatment of hemophilic synovitis of the knee: a short term clinical study [J]. Indian J Orthop, 2016, 50(1):55-58. DOI: 10.4103/0019-5413.173507.
- [15] Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, et al. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. Haemophilia, 2006, 12(3): 241-247.
- [16] Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage [J]. Haemophilia, 2000, 6(3): 162-169. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00383.x.

(收稿日期:2016-05-10)

(本文编辑:徐茂强)