

- [10] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011-05-24.
- [11] 莫姝, 杨默, 于洁, 等. 血小板生成素(TPO)及其受体(C-Mpl)的新作用[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2006, 11(2):89-92. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2006.02.018.
- [12] Kirshenbaum AS, Akin C, Goff JP, et al. Thrombopoietin alone or in the presence of stem cell factor supports the growth of KIT (CD117) low/ MPL (CD110) + human mast cells from hematopoietic progenitor cells[J]. Exp Hematol, 2005, 33(4):413-421. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.12.005.
- [13] de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells [J]. Cell Cycle, 2011, 10(10):1582-1589. DOI: 10.4161/cc.10.10.15619.
- [14] Wang H, Dong Q, Fu R, et al. Recombinant human thrombopoietin treatment promotes hematopoiesis recovery in patients with severe aplastic anemia receiving immunosuppressive therapy [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:597293. DOI: 10.1155/2015/597293.
- [15] 刘惠, 付蓉, 邵宗鸿. 免疫相关性血细胞减少症[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(3):171-175.
- [16] 付蓉, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 免疫相关全血细胞减少患者骨髓造血祖细胞增殖功能及辅助性T淋巴细胞功能观察[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(4):213-216. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2004.04.007.
- [17] Fu R, Shao ZH, Liu H, et al. Role of B lymphocyte and its subpopulations in pathogenesis of immunorelated pancytopenia[J]. Chin Med Sci J, 2007, 22(3):199-202.
- [18] Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, et al. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells[J]. Blood, 1994, 84(12):4045-4052.
- [19] 侯明, 李曼, 靳征. 重组人血小板生成素注射液上市后不良反应监测研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(8):642-646.

(收稿日期:2017-07-20)

(本文编辑:刘爽)

## 儿童血友病性关节炎病的超声诊断

谭清体 杨胜 赖华 张庆 舒慧英 周敏 李晓静

### Ultrasound detection of children hemophilic arthropathy

Tan Qingti, Yang Sheng, Lai Hua, Zhang Qing, Shu Huiying, Zhou Min, Li Xiaojing

Corresponding author: Yang Sheng, Hemophila Work Group, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu 610031, China. Email: 498259092@qq.com

血友病A是一种X染色体异常所导致的隐性遗传性出血性疾病,以关节出血最具特征,反复的关节出血可导致血友病性关节炎病的发生,甚至终身残疾。孙淑娟等<sup>[1]</sup>的调查显示,血友病性关节炎病在重型、中间型、轻型血友病患者中的发生率分别为77.8%、53.6%、20.0%,在≤9、10~19、20~29、30~39、40~49、≥50岁年龄段的发生率分别为37.5%、59.4%、78.3%、83.3%、76.9%、100%。国外数据显示,血友病性关节炎病在20~30岁重型血友病患者中的发生率为90%<sup>[2]</sup>,因此,早期诊断、早期开展血友病性关节炎病的防治刻不容缓。有学者推荐将超声检测作为监测、随访血友病性关节炎病

的常规检查方法<sup>[3]</sup>。我们以25例血友病A患儿作为研究对象,探讨超声诊断在血友病性关节炎病中的应用。

### 病例与方法

1. 病例:25例在本中心登记注册的血友病A患儿纳入研究,均为男性,中位年龄为7.07(1.67~15.50)岁。按照文献<sup>[4]</sup>分型:中间型18例(72%),重型7例(28%)。

2. 研究方法:X射线检查包括各关节的正、侧位,采用pettersson评分标准<sup>[5]</sup>进行评分。超声检查包括二维灰阶超声和多普勒超声,根据Melchiorre等<sup>[6]</sup>提出的超声评分标准进行评分。

3. 观察指标:X射线检查观察项目:骨质疏松、骺增大、软骨下表面不规则、关节间隙变窄、软骨下囊肿形成、关节边缘侵蚀、关节面不匀称、畸形;超声观察项目:关节积液或积血、纤维隔膜、滑膜厚度、滑膜增厚伴滑膜血管增生、含铁血黄素沉积、软骨改变、骨侵蚀、骨重建、骨赘形成;除此之外还包括疾病程度、年龄、年关节出血次数。

4. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料用中位数(范围)表示,组间采用Mann-Whitney *U* 进行比较;计数资料用例数(百分比)表示,组间比较采用卡方检验;采用Pearson相关系数进行相关性分析。*P* < 0.05为差异

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.018

作者单位:610091 成都市妇女儿童中心医院血友病工作组

通信作者:杨胜,Email:498259092@qq.com

具有统计学意义。

结 果

1. 关节情况:25例患儿共78个关节纳入研究,其中膝关节37个(47.44%),踝关节34个(43.59%),肘关节7个(8.97%)。

2. X射线检查:全部78个关节的中位X射线评分为0(0~11)分,0分48个,1分1个,2分14个,3分3个,4分2个,5分2个,6分4个,7分1个,8分1个,9分1个,11分1个。骨质疏松、骺增大、软骨下表面不规则、关节间隙变窄的检出率分别为33.33%(26/78)、37.18%(29/78)、17.95%(14/78)、15.38%(12/78)。软骨下囊肿形成、关节边缘侵蚀、关节面不匀称、畸形的检出率分别为7.69%(6/78)、11.54%(9/78)、8.97%(7/78)、0(0/78)。

3. 超声检测结果:全部78个关节的中位超声评分为0(0~7)分,其中0分40个、1分1个、3分2个、4分4个、5分22个、6分3个、7分6个。关节积液或积血、纤维隔膜、滑膜增厚、滑膜增厚伴滑膜血管增生、含铁血黄素沉积的检出率分别为11.54%(9/78)、1.28%(1/78)、47.44%(37/78)、44.87%(35/78)、38.46%(30/78);软骨改变、骨侵蚀、骨重建、骨赘形成的检出率分别为3.85%(3/78)、2.56%(2/78)、0(0/78)、0(0/78)。血友病关节病超声检查图像见图1。

4. 疾病程度与评分的相关性:中间型和重型血友病患儿的X射线评分及年关节出血次数比较差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ ),但超声评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

5. 年龄与X射线评分的相关性:患儿年龄与X射线评分明显相关( $r=0.462, P<0.001$ ),不同年龄组X射线评分情况

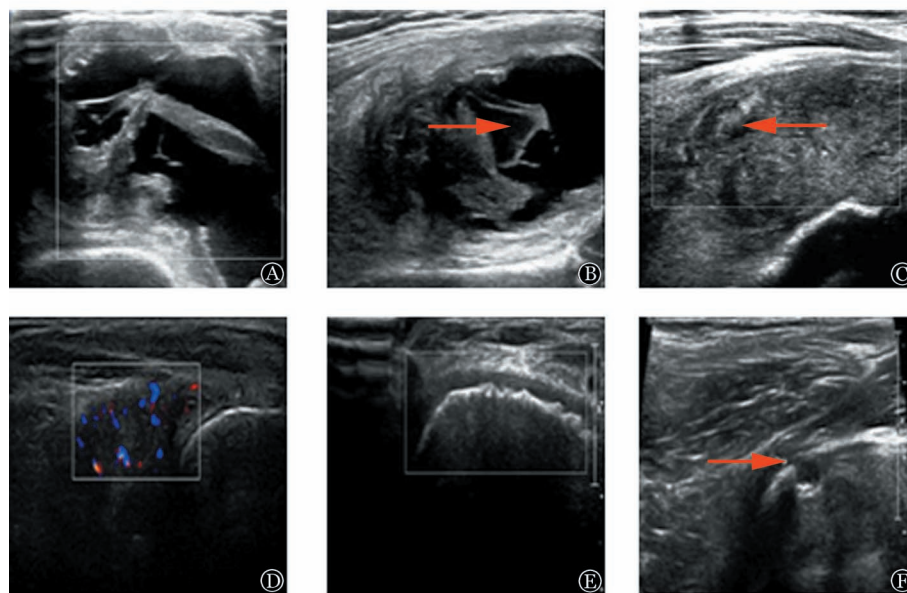
见表2。骨质疏松、骺增大、软骨下表面不规则主要见于3岁以上的患儿;关节间隙变窄、软骨下囊肿形成、关节边缘侵蚀、关节面不匀称主要见于6岁以上的患儿(表2)。同时,随着年龄的增加,患儿骨质疏松、骺增大、软骨下表面不规则、关节间隙变窄的发生率明显增加,差异具有统计学意义( $P<0.005$ );关节边缘侵蚀在各年龄组的发生率差异有统计学意义( $P=0.018$ ),但在6~12岁组的发生率最高;软骨下囊肿形成、关节面不匀称在各年龄组的发生率差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。

6. 年龄与超声评分的相关性:患儿年龄与超声评分明显相关( $r=0.454, P<0.001$ ),不同年龄组超声评分情况见表3,各年龄组超声检查均有异常征象。滑膜增厚、滑膜增厚伴滑膜血管增生及含铁血黄素沉积在各年龄组的发生率差异存在统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ ),详见表3。其余超声异常在各年龄组的发生率差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。

表1 疾病程度与年关节出血次数及评分的关系

分型	关节数 (个)	年关节出血次数 [次, $M$ (范围)]	X射线评分 [ $M$ (范围)]	超声评分 [ $M$ (范围)]
中间型	58	1(0~173)	0(0~6)	0(0~7)
重型	20	8(0~170)	2(0~11)	1.5(0~7)
$z$ 值		2.018	2.433	0.006
$P$ 值		0.044	0.015	0.995

7. 年关节出血次数与X射线评分的相关性:患儿年关节出血次数与X射线评分明显相关( $r=0.872, P<0.001$ ),不同年关节出血次数的X射线评分情况见表4。随着年关节出血次数的增加,X射线异常的发生率均明显升高( $P$ 值均 $>$



A:关节积液; B:关节纤维隔膜; C:滑膜增厚伴含铁血黄素沉积; D:滑膜增厚伴滑膜血管增生; E:软骨轮廓不规则; F:骨侵蚀

图1 血友病性关节病的典型超声改变

0.001)。

8. 年关节出血次数与超声评分的相关性: 患儿年关节出血次数与超声评分明显相关( $r = 0.620, P < 0.001$ ), 不同年关节出血次数的超声评分情况见表 5。除纤维隔膜及骨侵蚀外, 其余超声异常的发生率均随着年关节出血次数的增加而升高( $P$  值均  $< 0.05$ )。

与 X 射线评分对比发现, 在 28 个无出血的关节中, 所有

关节 X 射线评分均为 0, 其中 6 个关节 (21.4%) 超声评分为阳性 (3 分 1 个, 5 分 5 个), 主要表现为滑膜增厚、滑膜增厚伴滑膜血管增生、含铁血黄素沉积。

9. X 射线评分与超声评分的相关性: 超声评分与 X 射线评分具有显著的相关性( $r = 0.600, P < 0.001$ ), 超声评分  $< 5$  分的关节其 X 射线评分较低( $r = 0.554, P < 0.001$ ), 而超声评分  $\geq 5$  分关节的 X 射线评分也较高( $r = 0.359, P = 0.047$ )。

表 2 不同年龄组 X 射线评分及主要 X 射线异常情况

年龄组	关节数	X 射线评分 [M(范围)]	X 射线异常[例(%)]						
			骨质疏松	髓增大	软骨下表面不规则	关节间隙变窄	软骨下囊肿形成	关节边缘侵蚀	关节面不匀称
<3 岁	10	0(0~0)	0	0	0	0	0	0	0
3~5 岁	26	0(0~3)	1(3.85)	1(3.85)	1(3.85)	0	0	0	0
6~11 岁	26	2(0~11)	13(50.00)	16(61.54)	6(23.08)	6(23.08)	4(15.38)	6(23.08)	4(15.38)
$\geq 12$ 岁	16	2(0~8)	12(75.00)	12(75.00)	7(43.75)	6(37.50)	2(12.50)	3(18.87)	3(18.85)
$\chi^2$ 值			32.518	37.312	12.223	13.503	5.115	8.607	6.275
$P$ 值			<0.001	<0.001	0.003	0.001	0.118	0.018	0.064

表 3 不同年龄组关节超声评分及主要超声异常情况

年龄组	关节数	超声评分 [M(范围)]	超声异常[例(%)]						
			关节积液或积血	纤维隔膜	滑膜增厚	滑膜增厚伴滑膜血管增生	含铁血黄素沉积	软骨改变	骨侵蚀
<3 岁	10	0(0~1)	0	0	4(40.00)	4(40.00)	2(20.00)	0	0
3~5 岁	26	0(0~5)	1(3.85)	0	5(19.23)	5(19.23)	5(19.23)	0	0
6~11 岁	26	5(0~7)	4(15.38)	0	16(61.54)	14(53.85)	15(57.69)	2(7.69)	2(7.69)
$\geq 12$ 岁	16	5(0~7)	4(25.00)	1(6.25)	12(75.00)	12(75.00)	8(50.00)	1(6.25)	0
$\chi^2$ 值			4.617	3.529	15.666	13.885	10.307	2.510	2.767
$P$ 值			0.174	0.333	0.001	0.003	0.014	0.547	0.498

表 4 不同出血次数组 X 射线评分及主要 X 射线异常情况

出血次数 分组	关节数	X 射线评分 [M(范围)]	X 射线异常[例(%)]						
			骨质疏松	髓增大	软骨下表面不规则	关节间隙变窄	软骨下囊肿形成	关节边缘侵蚀	关节面不匀称
0 次/年	28	0(0~0)	0	0	0	0	0	0	0
1~9 次/年	25	0(0~2)	6(24.0)	6(24.00)	0	0	0	0	0
10~99 次/年	16	2(0~6)	13(81.25)	14(87.50)	5(3.13)	3(18.75)	0	3(18.75)	1(6.25)
$\geq 100$ 次/年	9	6(4~11)	7(77.78)	9(100)	9(100)	9(100)	7(77.78)	6(66.67)	6(66.67)
$\chi^2$ 值			42.441	56.139	45.429	43.587	31.059	24.509	23.819
$P$ 值			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同出血次数组超声评分及主要超声异常情况

出血次数 分组	关节数	超声评分 [M(范围)]	超声异常[例(%)]						
			关节积液或积血	纤维隔膜	滑膜增厚	滑膜增厚伴滑膜血管增生	含铁血黄素沉积	软骨改变	骨侵蚀
0 次/年	28	0(0~5)	0	0	6(21.43)	6(21.43)	5(17.86)	0	0
1~9 次/年	25	0(0~6)	2(8.00)	0	7(28.00)	7(28.00)	5(20.00)	0	0
10~99 次/年	16	5(0~7)	3(18.75)	0	15(93.75)	14(87.50)	12(75.00)	1(6.25)	1(6.25)
$\geq 100$ 次/年	9	6(5~7)	4(44.44)	1(11.11)	9(100)	8(88.89)	8(88.89)	2(22.22)	1(11.11)
$\chi^2$ 值			12.291	4.754	37.213	28.204	26.664	6.981	4.466
$P$ 值			0.002	0.115	<0.001	<0.001	<0.001	0.016	0.100

注: <sup>a</sup> 超声检查未检出骨重建和骨赘形成

## 讨 论

血友病性关节炎是关节反复出血导致的最严重、最常见的并发症。由于医疗条件的制约,我国中间型、轻型患者也有较高的患病率<sup>[1]</sup>。本研究中,重型血友病A患儿的年关节出血次数及X射线评分高于中间型患儿[8(0~170)次对1(0~173)次, $P=0.044$ ;2(0~11)分对0(0~6)分, $P=0.015$ ],但超声评分差异无统计学意义[1.5(0~7)分对0(0~7)分, $P=0.995$ ]。

本组病例中,随着年龄的增加,X射线评分及超声评分明显增加,除软骨下囊肿形成、关节边缘侵蚀和关节面不均匀称外的关节X射线异常的发生率明显升高。除了<3岁组,超声检查中滑膜增厚、滑膜增厚伴滑膜血管增生的发生率随年龄的增加而升高;除了 $\geq 12$ 岁组,含铁血黄素沉积的发生率也随年龄的增加而升高,此种现象考虑与该组例数较少有关。随着年关节出血次数的增加,X射线评分及超声评分明显增加,各X射线异常发生率明显升高,除纤维隔膜及骨侵蚀外的超声异常发生率也明显升高。

Melchiorre等<sup>[6]</sup>的研究提示,随着出血次数,增加,超声评分逐渐增加( $r=0.375, P<0.01$ ),Foppen等<sup>[3]</sup>的研究也得出了同样的结论,本组资料与上述结果一致。

本组病例X射线检查未发现3岁以下患儿关节改变,超声检查却发现3岁以下的患儿有滑膜增厚、滑膜增厚伴滑膜血管增生、含铁血黄素沉积的发生。在28个无出血的关节中,超声检查发现21.4%的关节存在,主要为滑膜增厚、滑膜增厚伴滑膜血管增生、含铁血黄素沉积。以上特点我们考虑与以下因素有关:①X射线只能显示晚期关节骨质的破坏,对早期病变的诊断较局限。②与MRI类似,超声检查对软组织、滑膜的敏感性很高,可以发现早期骨关节病改变(滑膜增厚、滑膜增厚伴滑膜血管增生及含铁血黄素沉积),这也进一步证实了超声检查能够用于早期血友病性关节炎的诊断与评估。③超声检查可发现亚临床出血。

2011年Melchiorre等<sup>[6]</sup>采用半定量超声评估标准进行的研究显示,超声评分<5的关节pettersson评分很低( $r=0.375, P<0.01$ ),超声评分>5的关节pettersson评分很高( $r=0.440, P<0.01$ )。本组资料也显示超声评分与X射线评分具有一致性。

超声能够检测关节、肌肉软组织、肌腱以及滑膜等组织<sup>[7]</sup>,对关节积液、滑膜增厚、骨侵蚀的检出率与MRI一致<sup>[8]</sup>;超声检查还可以通过信号改变鉴别出血和积液,发现无明显临床症状的亚临床出血,甚至可以监测关节出血的演变过程<sup>[9]</sup>;多普勒超声能够发现增厚滑膜的血流。

本研究通过与X射线评分比较,证实了超声评分评估血

友病性关节炎变的有效性,同时超声检查可以发现X射线检查不能发现的早期病变,另外由于超声检查的价格便宜、无辐射等优点,可用于血友病患儿的常规检查。李军等<sup>[10]</sup>的研究与本研究结果均验证了Melchiorre等提出的超声评估标准在中国血友病性关节炎的应用价值。

## 参 考 文 献

- [1] 孙淑娟,张磊,杨仁池,等.血友病骨关节病101例X线表现及临床分析[J].中国综合临床,2006,22(4):326-328. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2006.04.018.
- [2] Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia[J]. HSS J, 2010, 6(1):37-42. DOI: 10.1007/s11420-009-9140-9.
- [3] Foppen W, van der Schaaf IC, Fischer K. Value of routine ultrasound in detecting early joint changes in children with haemophilia using the 'Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound' protocol[J]. Haemophilia, 2016, 22(1):121-125. DOI: 10.1111/hae.12769.
- [4] 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.
- [5] Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy[J]. Clin Orthop Relat Res, 1980, (149):153-159.
- [6] Melchiorre D, Linari S, Innocenti M, et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score[J]. Haemophilia, 2011, 17(1):112-117. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02380.x.
- [7] Muça-Perja M, Riva S, Grochowska B, et al. Ultrasonography of haemophilic arthropathy[J]. Haemophilia, 2012, 18(3):364-368. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02672.x.
- [8] Sierra Aisa C, Lucía Cuesta JF, Rubio Martínez A, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis and follow-up of joint lesions in patients with haemophilia[J]. Haemophilia, 2014, 20(1):e51-57. DOI: 10.1111/hae.12268.
- [9] Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, et al. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients[J]. Haemophilia, 2013, 19(5):790-798. DOI: 10.1111/hae.12175.
- [10] 李军,丁小玲,吕冰梅,等.血友病性膝关节炎的超声特征[J].中华血液学杂志,2014,35(5):434-437. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.012.

(收稿日期:2017-04-16)

(本文编辑:徐茂强)