

青海地区血友病性关节炎患者 TKA 术凝血因子管理研究

李满桂¹ 解承娟¹ 马萍¹ 陈骄华² (通信作者)

(1.青海红十字医院 青海西宁 810000; 2.湖北省阳新县人民医院 湖北阳新 435200)

【摘要】目的 通过总结青海省首次血友病患者膝关节置换围手术期凝血因子管理经验,为青海省今后各医疗机构开展同类手术及围术期凝血因子管理提供详细的方法和新思路,助力提升青海省关节炎患者TKA术治疗水平。方法 本研究选取青海红十字医院于2024年8月1日收治的1例血友病性关节炎患者。收集患者围手术期专科查体、检查、检验结果及治疗。结果 使用PPK公式通过围手术期动态实时评估,深入探讨青海地区血友病患者膝关节置换围手术期的凝血因子管理方案,确保手术成功。结论 本研究中个性化的凝血因子使用策略,可有效降低手术风险,促进患者的健康,为青海地区及其他地区的血友病患者膝关节置换手术提供了关键的技术支持。同时亟待开展大规模、多中心的研究,从而更全面、准确地分析高原环境下血友病患者膝关节置换围手术期凝血因子状态。

【关键词】血友病; 关节炎; TKA术; 凝血因子

【中图分类号】R687

Study on the Management of Coagulation Factors in Patients with Hemophilic Arthritis Undergoing TKA Surgery in Qinghai Region

Li Mangui¹ Xie Chengjuan¹ Ma Ping¹ Chen Jiaohua² (corresponding author)

(1.Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000; 2.Yangxin County People's Hospital Hubei Yangxin 435200)

[Abstract] Objective To summarize the experience of perioperative coagulation factor management in the first hemophilia patient undergoing knee joint replacement in Qinghai Province, and provide detailed methods and new ideas for similar surgeries and perioperative coagulation factor management in various medical institutions in Qinghai Province in the future, to help improve the TKA treatment level of arthritis patients in Qinghai Province. Method: This study selected one patient with hemophilia osteoarthritis admitted to Qinghai Red Cross Hospital on August 1, 2024. Collect the results of perioperative specialized physical examinations, tests, and treatments for patients. The results showed that the PPK formula was used to dynamically evaluate the coagulation factor management plan for hemophilia patients undergoing knee joint replacement in Qinghai region during the perioperative period, ensuring the success of the surgery. Conclusion: The personalized coagulation factor use strategy in this study can effectively reduce surgical risks, promote patient health, and provide key technical support for knee replacement surgery for hemophilia patients in Qinghai and other regions. At the same time, it is urgent to carry out large-scale, multi center research to more comprehensively and accurately analyze the coagulation factor status of hemophilia patients during knee joint replacement surgery in high-altitude environments.

[Key words] hemophilia; arthritis; TKA surgery; Coagulation factor

血友病属于遗传性的出血疾病,其发生原因是X染色体上出现隐性基因突变,在男性人群中有突出的表现。该病分为A型和B型两种类型,其中A型是由于凝血因子Ⅷ(FⅧ)缺乏引起的,而B型则是由于凝血因子Ⅸ(FⅨ)缺乏所致。一旦出现凝血因子缺乏的情况,在受到轻微的外伤或是内伤时患者即会表现出严重的出血现象,同时出血时间较长且止血难度较大。若不进行及时有效的治疗将会引发并发症的出现,其中血友病性关节炎(hemophilic arthropathy, HA)较为常见,会严重影响患者生活质量。其发病机制源于凝血功能障碍导致的关节腔反复出血,引发继发性炎症,进而造成关节畸形、滑膜增生、软骨与骨破坏等一系列病理改变。目前,外科治疗主要选择膝关节融合术与膝关节置换术(TKA)。在血友病治疗方面,凝血因子持续输注可降低

出血风险,改善TKA治疗结局。尤其对于血友病A型患者,术中及术后替代治疗与FⅧ水平精准监测至关重要。尽管现有治疗取得一定进展,但仍面临诸多挑战。深入研究发病机制、探索新治疗策略十分必要。

1 临床资料

1.1 简要病史及检验、检查结果

收集青海红十字医院骨科2024年08月收住的1例血友病性关节炎患者膝关节置换术患者的病历资料,患者黄某某,男性,34岁,以“双膝关节疼痛伴僵硬不适10年”为主诉。病例特点:既往确诊“血友病”病史30年余,偶有牙龈及口、鼻黏膜出血现象,曾予以输血对症治疗(具体诊疗不详);

在10年前出现了无明显诱发因素导致的双膝关节疼痛,且疼痛表现为间断性的钝痛,疼痛持续时间长短不一。活动后加重,休息时缓解。后来双膝关节僵硬及疼痛不适较前加重,尤以长时间站立及行走后为著。患者为求进一步诊治,来我院门诊就诊,门诊以“双膝关节骨性关节炎、双膝关节僵硬、血友病”为诊断收住入院。专科查体,右下肢屈曲畸形,约45°,膝关节活动度约5°;左下肢伸直畸形,膝关节活动度约5°,未发现有肿胀表现,局部皮肤的颜色及温度表现正常,局部的压痛呈现为阳性,而叩击痛则呈现为阴性,研磨试验阳性,浮髌试验阴性,侧方应力试验阴性,抽屉试验阴性;对双膝进行正侧位拍片检查见图1。右膝关节CT检查:右膝关节组成可见唇状骨质增生影,股骨内、外侧髁及胫骨平台可见斑片状高密度影,边界欠清并关节面下可见多发囊性低密度影,关节周围软组织无肿胀,肌肉间脂肪界限清楚。右膝关节考虑血友病性关节炎表现,右膝关节MRI平扫:符合血友病性关节炎表现。Arnold-Hilgartner分级为IV级,膝关节功能评估采用美国膝关节协会评分(Knee Society score, KSS):38分。



图1 术前膝关节X线正、侧位像

1.2 诊疗经过

2024年8月3日凝血结果:APTT 82.2s,进一步行APTT纠正实验^[1],即刻被纠正,温浴2小时后仍被纠正,Δ值=1.5,考虑因子缺乏且不存在温度时间依赖性因子抑制物;2024年8月6日凝血因子FⅧ活性:0.5%,行FⅧ抑制物检测(Bethesda法)0.0158U/ml(低滴度抑制物)。推荐术前至少1d预输注FⅧ30~50IU/kg,采用经典的药代动力学(PPK)工具(2~4次采血),获取凝血因子半衰期和回收率,依此计算个体化的给药剂量和给药时间间隔。该患者体重75kg,选择PPK方法,于8月9日8点输注注射用重组人凝血因子Ⅷ1支(我院该患者联系的药物厂家提供每支1000IU的注射用重组人凝血因子Ⅷ),输注后30分钟,1小时,4小时,12小时分别采血检测FⅧ活性,为35.9%,28.7%,17.8%,1.2%,计算半衰期为6.5h,回收率为126.18%。麻醉前首次

所需的输注剂量计算公式如下: $FⅧ\text{剂量}(IU) = \text{体重}(kg) \times [\text{所需达到的}FⅧ:C\text{水平}(\%) - \text{注射前}FⅧ:C\text{水平}(\%)] \div 2$ 。计算该患者术前预备3731.25IU注射用重组人凝血因子Ⅷ,因该患者联系的药物厂家提供每支1000IU的注射用重组人凝血因子Ⅷ,故该患者计划术前输注4支。8月9日8点输注4支,输注后30分钟检测FⅧ水平(110%),输注后1小时(9点)开始手术,术中使用专用气囊止血带,手术持续约3小时,12点转入ICU病房,13点采血送检FⅧ活性,结果为50.9%。根据指南^[2]术后凝血因子管理,“术前要求FⅧ水平80~100%”,此时FⅧ检测结果为50.9%,偏低。与临床沟通,立即输注2支注射用重组人凝血因子Ⅷ。按照PPK半衰期计算,该患者输注FⅧ后5小时约剩余66%,可实测50.9%,与临床医生沟通进一步分析原因,医生分析术中出血量很少(不到10mL),但可能与手术后气囊止血带解开(解开时间为11:30)后凝血因子消耗迅速增加有关,剩余FⅧ水平比理论计算值低。与临床再次沟通记录此次经验,讨论下次行此类患者手术时,气囊止血带解开后30分钟立即采血检测FⅧ水平,以保证术后FⅧ水平在80~100%。“术后1~3日FⅧ水平60~80%”,因手术当日第3日患者伤口处有渗血(50~300mL)故实时监测FⅧ水平(凝血因子谷浓度监测),根据监测结果调整输注FⅧ剂量、持续时间,根据指南“术后4~6日FⅧ水平40~60%,术后7~14日FⅧ水平30~50%”,术后第4日至14日,每日输注三支,分别于8点,15点,23点输注(按照前几日观察白天凝血因子消耗大于夜间),间断进行凝血因子谷浓度监测以达到指南要求。输注第5日再次检测FⅧ抑制物为0.087IU,术后18日患者基本康复,办理出院,出院时双膝关节正侧位片(图2)。出院后嘱患者第一周每日输注2支,第二周每日输注1支,第三周隔日输注1支,逐渐减量直到停止输注。



图2 术后膝关节X线正、侧位像

2 讨论

HA是血友病常见的并发症类型,在经过凝血因子替代

治疗后,更多处于终末期的HA患者能够顺利地进行关节置换术。《中国血友病诊治报告 2023》显示^[3],当前,血友病的患病率在我国为(2.73~3.09)/10万,与全球发病率比较低。多项研究结果显示,HA的发病率在80%~85%之间,而HB的发病率则在15%~20%之间。对于经过保守方法治疗后的终末期HA患者可考虑进行关节置换术^[4]。

血友病在进行膝关节置换术时,取得手术成功的关键是多学科团队(MDT)的紧密合作。该病患者在手术期间容易发生出血,因此,在术前应做好评估工作,在手术中进行全方面的管理,以及在术后还要做好相应的护理工作。这就涉及了医疗领域的不同专业专家的参与。主要包括骨科医生、血液科医生、麻醉医师、康复治疗师等在内的多学科团队,综合多个专家的专业知识,根据患者的实际情况制定出适合的治疗方案,确保患者在手术期间和术后得到最佳的护理与支持。骨科医生负责手术操作和假体设计;血液科专家制定凝血因子替代方案并动态监测因子水平;麻醉医生提供术中出血控制和麻醉管理;康复治疗师与护理团队则在术后康复训练和伤口护理方面发挥重要作用。术前全面评估患者病情,包括凝血因子水平、抑制物状态及术中出血风险,为手术安全提供保障。同时术后通过强化团队沟通和协作,确保康复过程中的因子管理和功能训练顺利进行。

围手术期的凝血因子替代疗法能够确保手术安全顺利的进行。因此,在围手术期应对血友病患者的凝血因子水平做好精确的调整,包括术前、术中和术后的各个阶段,确保在每个阶段都能达到预设的目标水平。术前以患者的具体类型为依据,选择合适的凝血因子替代疗法,并根据患者的体重数据做好计算,确定需要的凝血因子量。研究表明,术前提高因子活性至100%可最大程度降低术中大出血风险,而术后因子水平的维持则是伤口愈合和早期康复的关键。制定个体化的凝血因子用药方案尤为重要,应基于患者体重、术前基础因子水平及目标因子活性进行精确计算。凝血因子替代疗法在具体的应用中应根据实际情况来确定。需要综合考

虑多个因素,如动态监测的活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血因子的具体浓度、手术的规模与部位、术后伤口的渗血情况,以及关节功能的恢复情况等。以此为依据来实时调整凝血因子输注量。同时,个体化的替代方案不仅可以提高患者的安全性,还能促进术后的康复和功能恢复。因此,围手术期的凝血因子替代治疗应以患者的具体情况为基础,灵活应对,确保最佳的治疗效果。此外,采用药代动力学(PK)模型监测患者体内因子的峰值和谷值浓度,有助于满足止血需求的同时,避免因子过量使用导致的副作用和经济负担。

高原地区空气稀薄,氧分压及温度均较低,紫外光辐射较高。随着海拔的升高,低压缺氧的状态下会导致人体多个功能受到不良影响,凝血及纤溶失衡会引起高原居民的血液高凝情况,这就在一定程度上增加了血栓的风险^[5];人体缺氧情况与海拔呈正相关关系,海拔越高缺氧越严重,越会影响到凝血纤溶系统。研究表明,急性高原环境下,机体会受到低氧及低温的影响发生明显的应激反应,使得凝血功能出现异常,具体表现为凝血时间(PT)及APTT的瞬时延长。尤其是年轻群体在高原环境中凝血系统发生紊乱,在初期会表现为凝血与纤溶机制出现异常的激活。随着时间的推移,机体可能出现继发性纤溶的抑制,破坏凝血与纤溶之间的平衡,导致血液呈现高凝状态并伴随继发性纤溶异常。这一系列的变化对于本身凝血功能存在障碍的血友病性膝关节炎患者而言,无疑增加了膝关节置换术的手术风险和复杂性。手术的成功不仅依赖于术前的全面评估与准备、术中的精细操作以及假体的合理选择,还与术后在精准的凝血因子支持下积极开展功能锻炼密切相关。然而,青海地区血友病膝关节置换术的临床病例相对有限,本研究受样本量的限制,其结果可能无法全面、深入地反映高原环境对血友病患者手术疗效的影响。未来,亟待开展大规模、多中心的研究,进一步探索高原环境与血友病患者手术治疗之间的内在联系,积累丰富的数据资料,为制定更为科学、有效的治疗策略提供有力的理论依据,从而切实改善高原地区血友病患者的医疗现状。

参考文献:

- [1]中国研究型医院学会血栓与止血专委会.活化部分凝血活酶时间延长混合血浆纠正试验操作流程及结果解读中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2021,44(08):690-697.
- [2]童培建,翁习生,杨仁池,等.中国血友病性骨关节病髌膝关节置换围手术期管理指南[J].中华骨与关节外科杂志,2022,15(7):481-490.
- [3]薛峰,戴菁,陈丽霞,等.中国血友病诊治报告 2023[J].诊断学理论与实践,2023,22(02):89-115.
- [4]陈振萍,刘葳,蔡力生,等.药物代谢动力学指导血友病A治疗的中国专家共识[J].罕见病研究,2022,1(04):428-434.
- [5]马会明.不同海拔人群凝血和纤溶功能差异研究[D].青海大学,2021.