血友病骨骼肌肉并发症功能评估及康复治疗

刘淑芬, 陈丽霞*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院康复医学科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: clx727@126.com

收稿日期: 2021-06-03; 接受日期: 2021-07-28; 网络版发表日期: 2021-08-19

摘要 血友病是一种遗传性出血性疾病, 骨骼肌肉系统出血是最常见的临床表现, 会导致关节、肌肉、骨骼的并发症, 影响患者功能, 最终导致残疾. 血友病骨骼肌肉并发症的功能评估及康复治疗, 是血友病综合治疗的重要组成部分. 本文综述了血友病骨骼肌肉并发症的功能评估及康复治疗.

关键词 血友病, 功能评估, 康复治疗

血友病是一组X染色体连锁隐性遗传性出血性疾病. 基因突变导致人体内凝血因子VIII或凝血因子IX水平降低, 从而引发凝血功能障碍. 根据凝血因子缺乏的种类, 血友病可分为血友病A(也称血友病甲, 凝血因子VIII缺乏)和血友病B(也称血友病乙, 凝血因子IX缺乏). 在男性人群中, 血友病A的发病率约为1/5000, 血友病B的发病率约为1/25000, 属于罕见病^[1]. 我国最早有据可查的血友病病例来自北京协和医院, 1924年4月21日. 一名血友病合并枕部撕裂伤的患者, 在北京协和医院输血替代下成功进行了手术治疗. 该记录早于1933年冯兰馨医生^[2]在《中华医学杂志》上报道的一例血友病患者, 而该文献是目前检索到的国内最早的血友病文献报道.

根据凝血因子活性不同, 血友病可分为轻型、中间型、重型三种类型, 其中重型血友病患者会自发性出血^[3]. 骨骼肌肉的反复出血导致慢性滑膜炎、骨关节病变、肌肉萎缩、关节挛缩等并发症, 是血友病患者残疾的主要原因, 因此骨骼肌肉系统并发症的处理

是血友病患者综合管理中的重要组成部分. 但是血友病作为出血性疾病一直以来在国内被视为康复禁忌证. 2003年, 北京协和医院康复科率先打破禁忌, 开设国内第一家血友病骨关节并发症功能评估与康复治疗门诊, 北京协和医院康复科陈丽霞教授等人^[4]于2004年发表在《中国康复医学杂志》上的“血友病慢性滑膜炎的物理治疗”是国内最早关于血友病物理治疗与康复的相关文献. 本文将重点针对血友病骨骼肌肉并发症的功能评估及康复治疗进行综述.

1 血友病常见骨骼肌肉并发症

1.1 关节

关节是血友病患者最常见的出血部位^[5], 血友病患者最常出血的关节依次为双踝、双膝、双肘, 这些关节均为滑膜关节. 关节急性出血, 血液进入关节腔, 导致关节积血, 出现关节疼痛、肿胀、活动受限, 关节腔内滑膜组织巨噬细胞活化, 吞噬积血, 同时分泌炎症

引用格式: 刘淑芬, 陈丽霞. 血友病骨骼肌肉并发症功能评估及康复治疗. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1162–1169

Liu S F, Chen L X. Functional evaluation and rehabilitation of musculoskeletal complications in hemophilia (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1162–1169, doi: [10.1360/SSV-2021-0184](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0184)

介质, 刺激滑膜毛细血管充血, 组织脆性增加. 这种急性滑膜炎可能需要数周才能痊愈^[6-8].

急性滑膜炎处理不及时, 滑膜炎慢性化, 滑膜组织增生肥大, 毛细血管增生, 关节持续肿胀, 如果超过3个月, 则定义为慢性滑膜炎.

慢性滑膜炎的关节更容易出血, 连续6个月内单关节自发性出血3次或以上, 称为靶关节^[9]. “滑膜炎-出血-加剧的滑膜炎”的恶性循环出现, 最终导致不可逆转的软骨、骨损伤以及关节功能受损, 称之为血友病性骨关节病变. 血友病骨关节病变早期主要表现为软骨细胞的凋亡和软骨基质的破坏, 主要机制为: (i) 关节积血抑制蛋白聚糖的合成, 增加蛋白聚糖分解, 并通过氧化应激途径, 促进软骨细胞凋亡. (ii) 滑膜细胞增殖对软骨的直接破坏作用, 滑膜释放炎症因子, 溶解细胞外基质. 后期会出现骨组织的变化, 表现为骨髓增大、骨质疏松、软骨下和骨内囊肿形成、骨侵蚀和骨赘形成.

1.2 肌肉

肌肉也是血友病常见的出血部位, 仅次于关节^[10]. 出血可发生在较浅的肌肉, 如二头肌、腓绳肌、股四头肌和臀肌, 形成肌肉血肿, 导致肌肉功能障碍, 如肌肉无力或肌挛缩; 出血也可发生于深部肌肉, 可能继发神经血管损伤, 如髂腰肌(股神经麻痹的风险); 小腿后浅、后深隔(胫后神经和腓深神经损伤的风险); 前臂屈肌组(沃尔克曼缺血性挛缩的风险). 部分较深部位的肌肉出血后, 在吸收不良基础之上反复出血, 最终形成假肿瘤.

1.3 骨骼

血友病患者因关节肌肉病变及静态生活方式等, 出现低骨密度的风险明显增加^[11]. 血友病患者因关节肌肉病变及因运动减少导致本体感觉降低, 也会出现因跌倒或其他意外而骨折. 骨膜下和骨内也可因损伤或自发出血, 导致骨源性假肿瘤. 假肿瘤逐渐增大, 会侵蚀周围骨骼, 造成溶骨性病变. 假肿瘤的病理主要为陈旧性血液及退化性血凝块, 囊壁为正常组织或纤维组织.

2 血友病常见骨骼肌肉并发症的康复评估

同其他疾病一样, 血友病患者的功能评估应在器

官水平、个体水平和社会参与水平三个层面进行. 在过去的几十年中, 国际上已有多种专门用于血友病患者的评估工具经过了信效度验证, 并得到广泛应用^[12].

2.1 器官水平

(1) 体格检查. 体格检查是评价血友病患者骨骼肌肉系统健康状况最常用的方法, 为了便于比较、随访, 研究人员制定了相应的量表. Gilbert评分表是世界血友病联盟(World Federation of Hemophilia, WFH)最早推荐的关节功能评分量表, 1993年由WFH骨骼肌肉委员会内的骨科医师制定, 评估内容包括疼痛、关节出血以及关节体格检查——肿胀、肌肉萎缩、轴向畸形、活动时骨摩擦音、活动度、屈曲挛缩、不稳定性^[13]. Gilbert评分量表对早期关节病变不够敏感. 随着血友病预防治疗的推广, Gilbert评分量表不能满足临床的需要, 有专家在Gilbert量表的基础上修改形成了新的量表, 如Colorado量表^[14].

2006年由国际预防研究组(international prophylaxis study group, IPSG)物理治疗工作组的专家综合不同的量表, 研发了血友病关节健康评分(The Hemophilia Joint Health Score, HJHS)^[15], 该量表适用于血友病早期关节病变评估, 在4~18岁的儿童及青少年中进行了信度^[15]和效度^[16]的验证, 先后历经1.0、2.0、2.1版本, 是目前国际上广泛应用的血友病功能评估量表. 目前国内使用的是由北京协和医院康复医学科陈丽霞教授团队和南方医院孙竞教授团队汉化后的2.1版本, 内容包括6个关节(双肘、双膝、双踝), 每个关节8个项目(肿胀、肿胀持续时间、肌肉萎缩、活动时摩擦音、屈曲度降低、伸展度降低、关节痛、肌力)及步态评估. 此版本已在中国4~18岁的血友病群体中经过了信效度的验证^[17,18]. 该量表虽未在成人血友病患者中进行验证, 但也有研究者在成人患者中使用^[19-21]. 2019年, Ribeiro等人^[22]更新了HJHS的评分系统, 使用加权评分来提高HJHS评估的精确度. 该量表是目前国内唯一经过信效度验证的关节功能评估量表(量表具体内容详见网络版附表1), 因此, 国内相关研究均使用此量表^[23-30]. 随着长效凝血因子、旁路制剂以及基因疗法的使用, HJHS的使用也遇到挑战, HJHS对于更轻微的关节病变不够敏感, 有研究显示, 与超声检查相比, HJHS评分会低估患者的关节病变程度^[31,32].

(2) 影像学检查. 目前常用的影像学方法主要有X

线、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)以及肌骨超声(musculoskeletal ultrasonography, MSKUS). 针对血友病的骨骼肌肉病变, 也有其各自的评分系统.

X线能够清晰地显示骨质的改变, 评价血友病关节病变最广泛使用的为Pettersson评分^[33]. 因为X线不能检出早期滑膜改变、含铁血黄素沉积、血肿等软组织改变以及软骨损伤变化, 这个评分对于早期病变不敏感.

MRI是目前公认对关节病变最敏感、最全面的检查方法, 能够准确评估血友病关节病变的早期以及晚期变化, 既可以显示软组织改变, 又可以显示骨与软骨病变. MRI有多种量表可用于量化关节病, 目前使用较多的是WFH IPSG 2012年制定的IPSG评分^[34], 北京协和医院儿科肖娟教授团队曾使用MRI IPSG评分评估低剂量预防对血友病A患儿的长期关节结局的影响^[35]. 但由于MRI检查费用昂贵、耗时长、幼儿需要镇静等因素, 广泛普及存在一定困难.

超声可检测关节积液/积血、滑膜增生、滑膜血流分布、部分软骨以及骨皮质损伤的改变, 尤其在评价积液/积血、滑膜增生、关节边缘的软骨损伤方面与MRI有较好的一致性, 能够较为准确地评价血友病关节状态, 并及时发现亚临床病变, 为临床治疗方案的决策提供可靠的参考依据. 国内外学者先后提出了多种评分系统, 如MELCHIORRE评分^[36]、HEAD-US评分^[37]、Andrea SD评分^[38]. 其中, HEAD-US评分以其方法简便而得到较多国外临床医生的推崇. 国内由专业超声医师根据中国血友病患者病情和实际临床需求, 在HEAD-US评分系统的基础上进行优化, 形成了更适合于中国现状的(HEAD-US in China, H-C)评分系统^[39]. 相比HEAD-US而言, H-C评分系统显示出与HJHS更好的相关性, 并且更敏感^[40], 更加适用于亚临床血友病关节病的筛查和随访.

2.2 个体水平

血友病活动列表(Haemophilia Activities List, HAL)是血友病特异性量表^[41], 用于成年人, 已被翻译成多种语言. 儿科血友病活动列表(Pediatric Haemophilia Activities List, PedHAL)^[42], 是针对血友病儿童的量表. HAL和PedHAL都是由荷兰的血友病医生开发, 是患者自我报告的评估量表, 目前HAL已有汉化

版本, 并已在中国成人血友病人群中进行了信效度的验证^[43].

血友病功能独立评分(Functional Independence Score for Patients with Hemophilia, FISH)是印度学者研发的, 医师使用的血友病患者活动能力评估量表, 可用于成人和儿童^[44], 目前在不同国家和年龄组使用.

非疾病特异性量表, 如加拿大作业表现量表(Canadian Occupational Performance Model, COPM)和麦克斯特多伦多患者残疾问卷也可用于血友病患者评估个人日常活动.

2.3 社会参与水平

针对血友病成人患者, 已经研发了疾病特异性生活质量评估量表, 如Hemofilia-QoL和Hemolatin-QoL^[45,46], 但EQ-5D和SF-36作为非疾病特异性生活质量评估量表, 目前也广泛用于评估血友病成人患者生活质量.

对于儿童患者, 加拿大血友病预后-儿童生活评估工具(Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool, CHO-KLAT)是广泛使用的疾病特异性生活质量评估量表, 用于5~18岁中、重型血友病患者, 目前已有汉化版本, 并已在中国血友病儿童中使用^[47,48]. Hemo-QoL是由欧洲6个国家的专家研发的用于血友病儿童的血友病特异性的生活质量评估工具, 针对不同年龄组(4~7岁、8~12岁、13~16岁)创建了3种版本^[49].

3 血友病常见骨骼肌肉并发症的康复治疗

3.1 关节积血的康复治疗

关节急性出血后, 除了及时进行凝血因子治疗以外, 其早期处理原则遵循PRICE原则: 保护(protection)、休息(rest)、冰敷(ice)、加压包扎(compression)、抬高患肢(elevation). 休息和保护出血的关节可以使受伤的组织免受过度的机械应力, 从而最大限度地减少出血并帮助愈合. 但过长时间的制动通过影响组织生物力学和控制关节的肌力对关节产生负面影响, 有学者提出将PRICE原则中的“休息(rest)”更换为“最佳负荷(optimal loading)”, 形成POLICE原则. WFH指南建议在疼痛缓解前进行固定^[50], 早期卧床休息1天, 避免负重4天. 关于冰敷的应用一直存在争议, 冰

敷被认为有助于控制关节出血引起的急性疼痛, 减少流向受伤组织的血流量^[51]。也有研究表明, 冰敷可能会干扰凝血, 延缓止血过程^[52]。然而, 许多血友病患者喜欢用冰敷来缓解疼痛^[53]。加压包扎可降低再出血的风险, 抬高患肢可减轻肢体的肿胀。但效果通常是短暂的, 如果使用这些措施, 需要患者能够耐受并感觉舒适^[54]。

出血停止后, 针对关节积血, 还可以进行物理治疗。物理因子, 如激光^[55]、脉冲短波^[56]有助于积血清除, 并缓解关节疼痛和肿胀。运动治疗应包括主动和被动的关节活动度练习、本体感觉训练, 直到关节活动和功能完全恢复至出血前状态^[57]。物理治疗应在适当的凝血因子或止血方案保护下进行, 在整个物理治疗过程中应仔细监测受影响的关节, 以防止出血复发。

小型非随机研究评估了关节穿刺在关节积血中的作用, 有些研究报告了良好的长期疗效^[58]。然而, 目前还没有明确的证据表明关节穿刺有助于加速关节恢复或改善预后。当出现严重出血和疼痛并伴有张力性血肿时, 关节穿刺可能会有所帮助^[59]。如果进行关节穿刺, 则一定要使用合适剂量的因子, 并注意无菌技术。

3.2 慢性滑膜炎的康复治疗

慢性滑膜炎会导致出血频率增加, 因而其治疗的目标是抑制滑膜毛细血管化和减少炎症, 从而减少出血, 保持关节的完整性和功能。建议患者首先进行预防替代治疗或至少短期预防替代治疗6~8周, 以降低出血频率, 进而打破“滑膜炎-出血-加剧的滑膜炎”的恶性循环^[60]。

物理治疗是慢性滑膜炎非手术治疗的重要组成部分^[61]。研究发现, 物理因子如低频脉冲磁场可以减轻滑膜渗出并促进渗液吸收, 可减轻滑膜炎, 改善疼痛和关节肿胀^[5]。关节周围肌肉力量训练是慢性滑膜炎运动疗法中的重要元素, 建议进行渐进式抗阻力量锻炼, 以达到完全负重, 并增加关节活动度训练、本体感觉训练、步态训练、日常生活活动能力训练, 以恢复关节活动范围, 并达到恢复患者整体功能的效果^[62]。支具治疗可用于稳定受损关节并限制运动, 以防止运动期间反复滑膜撞击和出血^[63]。但应注意长时间的制动可能会导致关节周围肌肉无力, 建议在佩戴支具的过程中进行等长肌力训练。

目前尚无关于血友病性关节病患者使用关节内类

固醇注射治疗的随机或大型非随机研究。有报道称, 类固醇注射可暂时改善慢性滑膜炎患者的症状^[61], 但关节内类固醇注射在控制出血方面没有明确的作用, 考虑到类固醇注射是有创性操作, 具有一定的出血风险, 不建议常规应用。

3.3 骨关节病的康复治疗

血友病性骨关节病可伴有一定程度的疼痛, 应注意和出血引起的疼痛相鉴别。对于骨关节病引起的疼痛, 物理因子具有一定的疗效, 如无热量超短波^[64]、低热量磁疗^[64]、偏振光治疗^[65]、中频治疗^[65]、冰敷^[65]等。

血友病性骨关节病康复治疗的目的是减少关节出血, 改善关节功能, 减轻疼痛, 帮助患者恢复正常的日常生活活动。慢性血友病性关节病的治疗方案取决于许多因素, 包括疾病的阶段, 患者的症状、年龄、生活方式和目前功能状态以及可用资源。应在详细评估的基础上, 根据患者的情况, 制定综合性的康复方案, 适用于骨科康复的物理治疗技术, 如电疗、水疗、手法治疗、运动治疗等临床技术, 理论上均可用于血友病性骨关节病^[66]。

3.4 肌肉出血的康复治疗

肌肉出血的急性期处理和关节出血类似, 但不推荐进行肌肉血肿的抽吸^[67]。康复治疗的目标是促进血肿吸收, 恢复和维持肌纤维正常长度, 恢复和维持肌肉的正常容积和力量, 防止并发症。肌肉出血后可使用物理因子治疗, 如脉冲磁疗、半导体激光等^[68], 促进肌肉血肿彻底吸收, 以免形成假肿瘤。假肿瘤一旦形成, 如经保守治疗无效, 应考虑手术切除。

部分肌肉出血后容易继发神经血管损伤, 北京协和医院康复医学科陈丽霞教授团队^[69]曾对41例髂腰肌出血的血友病患者进行分析, 发现继发股神经损伤者达82.9%, 因此对于肌肉出血的患者, 应密切监视, 一旦出现骨筋膜室综合征的表现——“5P”疼痛(pain)、苍白(pallor)、感觉异常(paresthesia)、麻痹(paralysis)、无脉(pulselessness), 应尽快切开减压。合并继发神经损伤的肌肉出血, 应采用包括凝血因子替代治疗、关节保护与合理负重、本体感觉训练、神经营养药物治疗、神经肌肉电刺激、脉冲磁场和低强度激光的综合康复治疗^[69]。

4 血友病常见骨骼肌肉系统并发症的康复预防

如前所述, 血友病患者低骨密度风险明显增加, 因本体感觉下降, 易出现跌倒, 从而导致骨折风险增加, 规律的体育运动可以增强本体感觉, 降低跌倒的风险^[70], 并能改善骨密度, 而且良好的肌肉功能已被证明可以预防关节和肌肉出血^[71]。因此, 血友病患者也应进行规律的运动锻炼, 还能提高社会参与度, 获得更高的自尊, 享受更高的生活质量^[72,73]。

根据血友病的特点, 鼓励患者参加非接触性运动, 如游泳、散步、慢跑、高尔夫、羽毛球、射箭、自行车。不建议患者进行密切接触和碰撞运动, 如足球、曲

棍球、橄榄球、拳击和摔跤, 也不建议进行高速运动, 如越野赛车和滑雪。

5 结论和展望

过去的几十年, 血友病的治疗技术发生了日新月异的变化, 血友病患者的预期寿命与正常人已相差不多。血友病骨骼肌肉系统并发症的早期识别以及与退行性骨关节病变的鉴别需求逐步增加, 可能需要敏感性 & 特异性更好的评估工具; 血友病合并年龄相关疾病更普遍, 需要在关节肌肉功能恢复的同时, 关注健康生活方式指导。

参考文献

- 1 Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Society of Chinese Medical Association. Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Consensus of Chinese expert on the diagnosis and treatment of hemophilia (version 2013) (in Chinese). *Chin J Hematol*, 2013, 34: 461–463 [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). *中华血液学杂志*, 2013, 34: 461–463]
- 2 Feng L X. A case of hemophilia (in Chinese). *Natl Med J China*, 1933, 19: 36–38 [冯兰馨. 血友病之一例. *中华医学杂志*, 1933, 19: 36–38]
- 3 Atilla B, Güney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT Open Rev*, 2019, 4: 230–239
- 4 Chen L X, Hua G R, Li Q, et al. Physiotherapy on chronic synovitis of hemophilia (in Chinese). *Chin J Rehab Med*, 2004, 19: 38–40 [陈丽霞, 华桂如, 李清, 等. 血友病性慢性滑膜炎的物理治疗. *中国康复医学杂志*, 2004, 19: 38–40]
- 5 Timmer M A, Kloek C J J, de Kleijn P, et al. A blended physiotherapy intervention for persons with hemophilic arthropathy: development study. *J Med Internet Res*, 2020, 22: e16631
- 6 Rodríguez-Merchan E C. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*, 2010, 6: 37–42
- 7 Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, et al. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29: 509–520
- 8 Rodríguez-Merchán E C. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*, 1997, 343: 6–11
- 9 Blanchette V S, Key N S, Ljung L R, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2014, 12: 1935–1939
- 10 Gouw S C, Timmer M A, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*, 2019, 25: e1–e10
- 11 Sossa Melo C L, Wandurraga E A, Peña A M, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia*, 2018, 24: e222–e229
- 12 Fischer K, Poonnoose P, Dunn A L, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*, 2017, 23: 11–24
- 13 Gilbert M S. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*, 1993, 30: 3–6
- 14 Manco-Johnson M J, Nuss R, Funk S, et al. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*, 2000, 6: 649–657
- 15 Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*, 2006, 12: 518–525
- 16 Feldman B M, Funk S M, Bergstrom B M, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res*, 2011, 63: 223–230

- 17 Sun J, Hilliard P E, Feldman B M, et al. Chinese hemophilia joint health score 2.1 reliability study. *Haemophilia*, 2014, 20: 435–440
- 18 Chen L, Sun J, Hilliard P, et al. ‘Train-the-Trainer’: an effective and successful model to accelerate training and improve physiotherapy services for persons with haemophilia in China. *Haemophilia*, 2014, 20: 441–445
- 19 Tagliaferri A, Feola G, Molinari A C, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 35–45
- 20 Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol*, 2012, 88: 329–335
- 21 Sluiter D, Foppen W, de Kleijn P, et al. Haemophilia Joint Health Score in healthy adults playing sports. *Haemophilia*, 2014, 20: 282–286
- 22 Ribeiro T, Abad A, Feldman B M. Developing a new scoring scheme for the hemophilia joint health score 2.1. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3: 405–411
- 23 Liu S F, Liu Y, Zhang J H, et al. Analysis of joint health and its correlation with gait in 45 children with hemophilia (in Chinese). *Chin J Clin (Electron Ed)*, 2012, 6: 3389–3391 [刘淑芬, 刘颖, 张建宏, 等. 血友病儿童45例关节健康状况分析及其与步态的相关性研究. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6: 3389–3391]
- 24 Liu Y, Chen L X. Quality of life and related impact factors in children with hemophilia (in Chinese). *Chin J Rehab*, 2012, 27: 445–446 [刘颖, 陈丽霞. 血友病儿童生活质量及其影响因素分析. 中国康复, 2012, 27: 445–446]
- 25 Liu Y, Chen L X. Correlation between quality of life and joint health in children with haemophilia (in Chinese). *Chin J Rehab*, 2011: 112–114 [刘颖, 陈丽霞. 血友病儿童生存质量与关节健康状况的相关性研究. 中国康复, 2011, 26: 112–114]
- 26 Liu Y, Li K X, Du X J, et al. Factors influencing the joint health of haemophilic children (in Chinese). *Chin J Phys Med Rehab*, 2017, 39: 776–779 [刘颖, 李魁星, 杜晓娟, 等. 血友病儿童关节健康状况及其影响因素分析. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39: 776–779]
- 27 Liu Y, Zhao H, Chen L X, et al. Quality of life in adult patients with hemophilia and influencing factors (in Chinese). *Chin J Rehab*, 2017, 32: 33–36 [刘颖, 赵宏, 陈丽霞, 等. 成年血友病患者生活质量及其影响因素分析. 中国康复, 2017, 32: 33–36]
- 28 Liu Y, Zhao H, Du X J, et al. Activities of daily living and its influencing factors in adult hemophilia patients (in Chinese). *Chin J Rehab Med*, 2018, 33: 197–199 [刘颖, 赵宏, 杜晓娟, 等. 成年血友病患者日常生活活动能力及其影响因素分析. 中国康复医学杂志, 2018, 33: 197–199]
- 29 Liu Y, Zhao H, Zhang J P, et al. Relationship between quality of life and joint health in hemophilic children (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2017, 8: 35–38 [刘颖, 赵宏, 张建平, 等. 血友病患儿生活质量与关节健康状况的相关性. 协和医学杂志, 2017, 8: 35–38]
- 30 Liu Y, Chen L, Li K, et al. Severe haemophilia A children on low-dose tertiary prophylaxis showed less joint deterioration and better maintenance of functional independence than children on on-demand treatment: A 6-year follow-up study. *Haemophilia*, 2020, 26: 779–785
- 31 Stephensen D, Classey S, Harbidge H, et al. Physiotherapist inter-rater reliability of the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound protocol. *Haemophilia*, 2018, 24: 471–476
- 32 Timmer M A, Foppen W, Schutgens R E G, et al. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*, 2017, 23: e141–e143
- 33 Pettersson H, Ahlberg K, Nilsson I M. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*, 1980, 149: 153–159
- 34 Lundin B, Manco-Johnson M L, Ignas D M, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*, 2012, 18: 962–970
- 35 Wu Y F, Xiao J, Li Z, et al. Study on long-term joint outcome of regular low dose prophylaxis in children with severe hemophilia A with magnetic resonance imaging score (in Chinese). *J China Pediatr Blood Cancer*, 2019, 24: 131–135 [武跃芳, 肖娟, 李卓, 等. 以磁共振评分评估重型血友病A患儿规律低剂量预防治疗的长期关节结局. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24: 131–135]
- 36 Melchiorre D, Linari S, Innocenti M, et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. *Haemophilia*, 2011, 17: 112–117
- 37 Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*, 2013, 109: 1170–1179
- 38 Doria A S, Keshava S N, Mohanta A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation. *Am J Roentgenol*, 2015, 204: W336–W347
- 39 Li J, Guo X J, Ding X L, et al. Clinical application and optimization of HEAD-US quantitative ultrasound assessment scale for hemophilic arthropathy (in Chinese). *Chin J Hematol*, 2018, 39: 132–136 [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. 中华血液学杂志, 2018, 39: 132–136]

- 40 Fang Y M, Guo Y L, Qing T, et al. Correlation between ultrasonic evaluation score and clinical function score in hemophilic arthropathy (in Chinese). *J Clin Ultrasound Med*, 2020, 22: 510–514 [方云梅, 郭玉林, 秦婷, 等. 血友病性关节超声评估量表评分与其临床功能评分的相关性研究. *临床超声医学杂志*, 2020, 22: 510–514]
- 41 van Genderen F R, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*, 2006, 12: 36–46
- 42 Groen W G, van der Net J, Helders P J M, et al. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*, 2010, 16: 281–289
- 43 Wang Y X, Yang C H, Wang G, et al. The reliability and validity of the Chinese version of the adult haemophilia activities list (in Chinese). *Chin J Phys Med Rehab*, 2018, 40: 608–612 [汪衍雪, 杨朝辉, 王刚, 等. 中文版成人血友病活动能力评估量表的信度和效度研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40: 608–612]
- 44 Poonnoose P M, Thomas R, Keshava S N, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*, 2007, 13: 620–626
- 45 Arranz P, Remor E, Quintana M, et al. Development of a new disease-specific quality-of-life questionnaire to adults living with haemophilia. *Haemophilia*, 2004, 10: 376–382
- 46 Remor E, Young N L, Von Mackensen S, et al. Disease-specific quality-of-life measurement tools for haemophilia patients. *Haemophilia*, 2004, 10: 30–34
- 47 Wu R, Zhang J, Luke K H, et al. Cross-cultural adaptation of the CHO-KLAT for boys with hemophilia in rural and urban China. *Health Qual Life Outcomes*, 2012, 10: 112
- 48 Tang L, Xu W, Li C G, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: Results of a multicentre study using the CHO-KLAT. *Haemophilia*, 2018, 24: 113–119
- 49 von Mackensen S, Bullinger M. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia*, 2004, 10: 17–25
- 50 Srivastava A, Brewer A K, Mauser-Bunschoten E P, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 2013, 19: e1–e47
- 51 Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*, 2014, 5: 207–218
- 52 Forsyth A L, Zourikian N, Valentino L A, et al. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*, 2012, 18: 843–850
- 53 Tilak M, Paul A, Samuel C S, et al. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the ‘ice age’ practice. *Haemophilia*, 2015, 21: e103–e105
- 54 Bleakley C M, Glasgow P D, Phillips N, et al. Management of acute soft tissue injury using protection rest ice compression and elevation. In: *Recommendations from the Association of Chartered Physiotherapists in Sports and Exercise Medicine (ACPSM)*. London. 2011
- 55 Zeng Y, Han H, Chen H, et al. Clinical effect of laser irradiation combined with coagulation factor on acute skin muscle and joint hemorrhage in patients with hemophilia (in Chinese). *Med J Wuhan Univ*, 2019, 40: 492–495 [曾艳, 韩红, 陈慧, 等. 凝血因子输注联合激光照射对血友病患者急性皮肤、肌肉及关节出血的疗效. *武汉大学学报(医学版)*, 2019, 40: 492–495]
- 56 Chen X D, Huang Y, Wu X C, et al. Effect of pulse short wave therapy on hemophilia patients with knee joint bleeding (in Chinese). *Chin J Phys Med Rehab*, 2016, 38: 543–544 [陈晓顶, 黄瑛, 吴旭才, 等. 脉冲短波治疗血友病伴膝关节出血患者的疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38: 543–544]
- 57 Guodemar-Pérez J, Ruiz-López M, Rodríguez-López E, et al. Physiotherapy treatments in musculoskeletal pathologies associated with haemophilia. *Hämostaseologie*, 2017, 37
- 58 Manners P J, Price P, Buurman D, et al. Joint aspiration for acute hemarthrosis in children receiving factor VIII prophylaxis for severe hemophilia: 11-year safety data. *J Rheumatol*, 2015, 42: 885–890
- 59 Rodriguez-Merchan E C, Jimenez-Yuste V, Aznar J A, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*, 2011, 17: 1–23
- 60 Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 2020, 26: 1–158
- 61 Lee C A, Kessler C M, Varon D, et al. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means. *Haemophilia*, 1998, 4: 518–523
- 62 Bladen M, Carroll L, Dodd C, et al. Results of feasibility and safety of randomised controlled trial of a musculoskeletal exercise intervention versus usual care for children with haemophilia. *Haemophilia*, 2020, 26
- 63 Rodriguez-Merchan E C, De la Corte-Rodriguez H. Complications of hemophilia in the elbow: current management. *Expert Rev Hematol*, 2020,

13: 991–1001

- 64 Du W, Li Y C, Tang Y B, et al. Comprehensive rehabilitation therapy of hemophilic chronic pain (in Chinese). *China J Mod Med*, 2019, 29: 117–120 [杜威, 李要春, 唐银波, 等. 血友病性慢性疼痛的综合康复治疗. *中国现代医学杂志*, 2019, 29: 117–120]
- 65 Chen L X. Physical treatment of hemophilic osteoarthropathy (in Chinese). *Cont Med Educ*, 2006, 20: 89–93 [陈丽霞. 血友病骨关节病变的物理治疗. *继续医学教育*, 2006, 20: 89–93]
- 66 Hanley J, McKernan A, Creagh M D, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia. *Haemophilia*, 2017, 23: 511–520
- 67 De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan E C. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophilic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24: 1–9
- 68 Chen L X, Hua B L, Liu Y, et al. Clinical characteristics and physiotherapy for hemophilia patients with femoral nerve injury due to iliopsoas hematoma (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2012, 3: 302–305 [陈丽霞, 华宝来, 刘颖, 等. 血友病髂腰肌血肿合并股神经损伤的临床特点与康复治疗效果. *协和医学杂志*, 2012, 3: 302–305]
- 69 Chen L X, Hua B L, Liu Y, et al. Clinical characteristics and rehabilitation treatment of iliopsoas hemorrhage in 41 patients with hemophilia (in Chinese). *Chin J Hematol*, 2012, 33: 406–408 [陈丽霞, 华宝来, 刘颖, 等. 41例血友病患者髂腰肌出血的临床特征及康复治疗. *中华血液学杂志*, 2012, 33: 406–408]
- 70 Kempton C L, Antoniucci D M, Rodriguez-Merchan E C. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*, 2015, 21: 568–577
- 71 Negrier C, Seuser A, Forsyth A, et al. The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. *Haemophilia*, 2013, 19: 487–498
- 72 Chen L X, Wu R H, Zhang G Y, et al. Affects of proprioception training on bleeding frequency in target joints of low extremities in children with moderate-severe hemophilia (in Chinese). *Chin J Rehab Med*, 2010, 25: 340–342 [陈丽霞, 吴润辉, 张光宇, 等. 本体感觉训练对儿童血友病患者下肢靶关节出血频率的影响. *中国康复医学杂志*, 2010, 25: 340–342]
- 73 Runkel B, Von Mackensen S, Hilberg T. RCT-subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2017, 23: 144–151

Functional evaluation and rehabilitation of musculoskeletal complications in hemophilia

LIU ShuFen & CHEN LiXia

Department of Rehabilitation, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Hemophilia is a hereditary hemorrhagic disease. Bleeding of the musculoskeletal system is the most common clinical manifestation, which affects the patient's function, and eventually leads to disability. Functional evaluation and rehabilitation of musculoskeletal complications is an important part of comprehensive treatment of hemophilia. This article reviews methods of functional evaluation and rehabilitation of musculoskeletal complications in hemophilia.

hemophilia, functional evaluation, rehabilitation

doi: [10.1360/SSV-2021-0184](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0184)