

血友病性滑膜炎的研究进展

王彭禾¹, 吴佳燕¹, 朱广平¹, 沈佳怡¹, 陈佳丽², 金红婷², 童培建³

(1. 平湖市中医院, 浙江 平湖 314200;

2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 血友病性滑膜炎(hemophilic synovitis, HS)是一种由血友病引发的关节疾病, 关节内反复出血导致铁质沉积、滑膜炎及滑膜肥厚等病理改变, 从而引起慢性关节疼痛。HS 是血友病向血友病性关节炎发展的必经阶段, 若不及早进行干预, 受累关节将遭受不可逆的损伤, 最终可能导致患者残疾。目前, HS 的病因及发病机制尚不完全明确, HS 的治疗方式包括非手术治疗、微创手术及开放性手术等, 但目前尚无相关的治疗指南。本文从 HS 的病因及发病机制、诊断、治疗, 以及未来的治疗方法几个方面, 对 HS 的研究进展进行了综述。

关键词 滑膜炎; 血友病 A; 血友病 B; 综述

血友病是一种由凝血因子缺乏或基因突变引起的 X 染色体隐性遗传性出血性疾病, 该病主要分为血友病 A 型(凝血因子Ⅷ缺乏)和血友病 B 型(凝血因子Ⅸ缺乏)^[1-2]。由于凝血因子的缺乏, 大多数血友病患者自幼年起就容易出现自发性或轻微外伤引发的关节、肌肉等部位的反复出血, 80% ~ 90% 的患者会出现关节内出血, 其主要表现为关节肿胀和疼痛^[3]。膝关节是血友病患者最容易受影响的关节, 其次是肘、踝、髋和肩关节^[4]。关节反复出血可引起慢性滑膜炎, 如果不对此加以控制, 将会进一步破坏关节软骨, 进而导致血友病性关节炎的发生, 最终可导致患者残疾。为了对血友病性滑膜炎(hemophilic synovitis, HS)的临床和基础研究提供理论支持及参考, 本文就 HS 的研究进展综述如下。

1 HS 的病因及发病机制

关节积血后, 滑膜衬里细胞会在巨噬细胞和其他炎症细胞的协助下开始清除关节内积血, 这个过程大约需要 1 周的时间^[5]; 然而, 在反复出血的情况下, 积血量已远远超出了滑膜的清除能力。红细胞衍生铁以滑膜含铁血黄素的形式积累, 从而引发滑膜炎炎症^[6]。含铁血黄素滑膜比正常滑膜含有更多的炎症细胞因子。在炎症过程中, 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)相关信号通路起着关键作用。关节内出血会导致 NF-κB 通路中的多个基因及反应性促炎细

胞因子表达上调, 其中反应性促炎细胞因子主要包括白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-6、干扰素-γ 和肿瘤坏死因子-α。此外, 血友病患者滑膜中 NF-κB 受体激活因子的表达水平也相对较高^[7]。

铁可通过诱导 DNA 合成和细胞增殖, 将薄滑膜转变为肥厚的绒毛膜; 还可通过激活 c-myc(一种与细胞增殖相关的原癌基因)和 mdm2(一种靶向肿瘤抑制基因 p53 的蛋白质)的扩增抑制滑膜细胞凋亡^[8-9]。炎症和肥厚滑膜的需氧量增加, 可刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放。VEGF-A(被广泛认为是血管生成的主要介质)的高表达, 表明血友病滑膜不仅具有高度增生性, 还高度新生血管化, 这些特性促进了局部和全身新血管的生成, 同时也使其他未受影响的关节的血管数量增多。新生血管的质量较差, 这进一步增加了关节内出血的风险^[7, 10]。铁、炎症、肥厚滑膜和新生血管之间的相互作用可形成一个恶性循环: 关节反复地出血使滑膜的清洁能力过载, 进而导致增殖性滑膜炎和新血管生成; 而血管不可逆的改变使关节更容易出血, 进一步增加滑膜病变的风险, 随着时间的推移, 关节软骨和软骨下骨的破坏程度加重, 最终演变成血友病性膝关节炎, 可严重影响患者的生活质量^[11]。

2 HS 的诊断

HS 的确诊必须通过 MRI 和超声检查。MRI 具有较好的软组织对比度及空间分辨率, 因此对于 HS 的诊断及治疗尤为重要。MRI 可以更好地检测到软

骨下囊肿、软骨丢失和含铁血黄素沉积等异常表现,能够充分评估血友病患者的软组织病变情况,因此 MRI 目前被公认为血友病性关节炎的金标准^[12-13]。在 T1 和 T2 成像中,早期出血呈高信号,而当出血逐渐转化为含铁血黄素沉积在滑膜上时,则呈低信号^[12]。关节经过 1 次或多次出血,可能会转变为滑膜炎,而 MRI 检查能确认滑膜炎存在与否,以及严重程度。MRI 检查需要考虑一些问题,如成本高、普及性有限、每次只能检查 1 个关节,以及儿童患者需要镇静处理等。此外,如果关节中存在大量的糖基化沉积物, MRI 检查可能会在检测和评估滑膜肥大时产生误导^[14]。

目前,超声检查技术已经能够检测和量化关节炎性疾病的活动度,以及关节退行性改变^[15]。虽然 MRI 被视为血友病性关节炎的金标准,但在评估滑膜肥厚方面,超声检查的敏感性却更高^[16]。有研究^[17-18]发现,在鉴别血肿和滑膜炎方面,超声检查的敏感性与 MRI 相当,且超声检查不仅可以确定出血的存在,还能发现病变关节周围是否有软组织肿胀,以及肿胀的范围和特点。超声检查在诊断青少年的炎性关节方面具有优势,可以评估滑膜炎程度、关节软骨厚度,并能区分滑膜出血与关节内出血。与 MRI 相比,超声检查有诸多优势,如检查时间更短、成本更低、能够同时检查多个关节,以及无需对儿童患者进行镇静处理等。

血友病患者出现急性关节内出血时, X 线检查能够迅速发现异常情况,有助于及时进行干预。外伤后的数小时内,可在 X 线片上观察到关节内脂肪垫移位及关节脂肪间隙改变,例如髌上囊可能会变宽,或者出现脂肪-血液平面。X 线检查是诊断血友病性关节炎的标准方法,其特点是可以快速、直接地展现关节的特征性改变,因此得到了广泛的应用^[16]。

3 HS 的治疗

慢性滑膜炎是血友病向血友病性关节炎发展的必经阶段。血友病患者关节内出血-滑膜炎-出血的恶性循环最终可导致血友病性关节炎,会严重影响患者的生活质量^[18]。因此, HS 的治疗关键在于尽早去除增生的滑膜,打破关节内出血-滑膜炎-出血的恶性循环,有效控制关节内出血。HS 的主要治疗目标是清除含铁血黄素、消除炎症,以及进行血管重塑^[19-20]。

3.1 非手术治疗 世界血友病联合会^[21]制定的相

关指南建议,关节病变的早期阶段,在慢性滑膜炎持续存在的情况下,可采用非手术方法进行治疗,这些方法包括物理治疗(旨在提高肌肉力量和关节功能)和选择性环氧化酶-2 抑制剂的使用(旨在减轻疼痛和炎症)。若想延缓、停止甚至逆转 HS 的疾病进展,临床医生必须从病因下手,从根本上进行治疗。目前治疗 HS 的非手术方法相对有限,主要包括凝血因子替代疗法、抗炎治疗、铁螯合剂治疗和富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)关节腔注射。

3.1.1 凝血因子替代疗法 凝血因子替代疗法是目前预防血友病出血的主要方法,旨在控制急性关节内出血或其他组织的大量出血,能够通过补充外源性凝血因子,使凝血因子水平达到理想状态,从而改善患者的凝血功能^[22-23]。然而,凝血因子替代疗法通常需要终身使用,价格昂贵,因此在发展中国家的应用受到限制。此外,凝血因子替代疗法主要对血友病早期患者有预防出血的作用,但并不能从根本上解决滑膜增生及滑膜出血等问题,因此难以有效地阻止病情的进展。对于已经患有关节炎的血友病患者,凝血因子替代疗法的治疗效果有限^[24]。

3.1.2 抗炎治疗 有研究^[25]发现, IL-4 和 IL-10 具有抑制促炎细胞因子的作用,并且还有保护软骨和镇痛的作用。有研究^[26]发现,在血友病小鼠模型中,通过关节腔内注射 IL-4 和 IL-10 能够减轻软骨损伤,并缓解疼痛。Narkbunnam 等^[27-28]研究发现,关节内出血后,在凝血因子补充剂中添加 IL-6 受体拮抗剂可缓解滑膜炎症状,并且还能减少滑膜增生、含铁血黄素沉积及巨噬细胞浸润。目前,阻断 IL-1 的药物已成功应用于类风湿关节炎、痛风及自身免疫性炎症综合征的治疗^[29]。虽然在血友病性关节炎患者中使用阻断 IL-1 药物的研究相对较少,但已有一些抗炎药物在临床使用;因此对于 HS 患者来说,未来还需进行更多的临床试验来验证这些药物的有效性和安全性^[25]。

3.1.3 铁螯合剂治疗 铁在血友病性关节炎患者的关节损伤中起着关键作用,因此,研发一种能有效消除关节内沉积铁的方法很有必要。Kocaoglu 等^[30]研究发现,将同种类的血液和去铁胺(一种亲代铁螯合剂)注入非血友病兔的膝关节,可以观察到关节中滑膜数量减少和软骨退化。Nieuwenhuizen 等^[31]研究发现,地拉罗司(铁螯合剂)对血友病小鼠软骨损伤的修复有积极作用,但对滑膜炎没有影响。目前,关于铁

螯合剂治疗 HS 的有效性及安全性仍在研究中,我们期待未来能够在人体中应用这一疗法。

3.1.4 PRP 关节腔注射 PRP 在骨科领域主要应用于关节疾病的治疗,如类风湿关节炎和骨关节炎等疾病。PRP 中所含的生长因子可以减轻关节炎症,并有助于改善由滑膜细胞、软骨细胞和成骨细胞所介导的多种生物反应^[32-33]。然而,目前有关 PRP 在血友病关节损伤中的治疗机制尚未完全明确。Caviglia 等^[34]在 1 年的时间里为 19 例确诊为 HS 的患者进行了 PRP 关节腔注射,并在治疗前后对受累关节的数量、活动范围、周径,以及血友病联合健康评分、疼痛视觉模拟量表评分等进行了测定,结果显示所有测量指标均显著改善,且未发现严重不良反应;因此认为,PRP 关节腔注射治疗 HS 的效果良好,这可能与 PRP 中的生长因子能通过抑制 Fenton 反应来缓解关节损伤有关。但是有研究^[35]发现,PRP 关节腔注射治疗 HS,仅能在短期内缓解疼痛,长期效果则较为有限。关于 PRP 关节腔注射治疗 HS 的研究相对较少,且该疗法通常被用于骨关节炎的治疗,而非滑膜炎的治疗。因此,关于 PRP 关节腔注射是否能有效缓解 HS 的症状,仍需要大量的研究来证实。我们认为,在进一步的、精心设计的研究完成之前,不建议对 HS 患者进行 PRP 关节腔注射。

3.2 手术治疗 英国血友病中心医生组织^[36]制定的血友病相关指南中指出,如果慢性滑膜炎患者频繁出现关节内出血(6 个月内同一关节内出血 2 次或 2 次以上),则需要进行治疗。放射性同位素滑膜切除术(radiosynovectomy, RS)和化学性滑膜切除术是治疗 HS 的首选方法,关节镜下滑膜切除术和开放性手术滑膜切除术则是备选方案。

3.2.1 RS RS 是指通过在关节内应用放射性同位素来去除滑膜的方法,在关节内给药后,放射性胶体会被炎症滑膜中的巨噬细胞吞噬,随后辐射会导致滑膜组织(包括血管和疼痛感受器)发生凝固性坏死、纤维化和硬化^[37]。如果 RS 操作得当,放射性同位素只会因其低辐射范围而对滑膜细胞产生影响,而不会对手术周围软骨、骨骼或身体其他部位产生不良影响^[38]。RS 自 20 世纪 50 年代起就被用于治疗类风湿关节炎,后来成为慢性滑膜炎相关关节病的替代疗法,近年来逐渐用于治疗 HS^[37]。需要注意的是,HS 患者在接受 RS 之前需要补充凝血因子至正常水平。

RS 适用于每个月出血次数 ≤ 2 次、非手术治疗无效,以及关节功能良好、没有不可逆关节破坏(即关节病变 I ~ III 级)的血友病患者,而对于关节病变为 IV 级的患者,一般不建议行 RS^[39]。RS 的绝对禁忌证包括妊娠期、哺乳期,以及关节内大量出血和关节感染等^[40]。

最常用的放射性同位素包括柠檬酸胶体、硫化物胶体和磷铬磷酸胶体^[38,41-43]等,它们都是纯 β 发射器,具有适中的物理半衰期和有限的穿透能力,它们的穿透范围分别为 2.8 mm、1 mm、2.2 mm^[44-46]。选择放射性同位素时需要考虑一些问题,如放射性同位素胶体颗粒的大小、释放方式、半衰期及治疗关节的大小等。并非所有的关节都适合使用同一种放射性同位素,不同的关节对放射性同位素的种类及剂量有着不同的要求,例如柠檬酸胶体只适用于膝关节^[37]。Badulescu 等^[38-39]推荐使用 185 MBq 的柠檬酸胶体行膝关节 RS,使用 56 ~ 74 MBq 的硫化物胶体行肘关节 RS,使用 74 MBq 的硫化物胶体行踝关节 RS。Turkmen 等^[42]对接受柠檬酸胶体治疗的 67 例 HS 患者(共 82 个膝关节)进行了相关研究,发现膝关节内出血量在治疗后 6 个月减少了 75%。Kachooei 等^[47]对 20 例 HS 患者进行了硫化物胶体 RS 治疗,1 年后患者的关节内出血次数减少、滑膜厚度降低,且疼痛评分下降、关节功能改善;然而术后部分患者出现了注射部位肿痛,但在进行对症治疗后好转。

RS 术后局部可能会出现不良反应,如注射部位的溃疡或放射性坏死等^[48]。暴露于电离辐射可能会潜在地诱导染色体畸变,尤其是在幼儿群体中。Dunn 等^[49]报道,有 2 名儿童在接受磷铬磷酸胶体 RS 后 1 年内确诊急性淋巴细胞白血病;然而,由于手术与白血病之间的时间间隔很短,磷铬磷酸胶体与白血病之间的因果关系不能完全确立。目前,尚无确凿证据表明 RS 与人类恶性肿瘤之间存在直接关联^[50]。由上述研究结果可知,RS 是治疗早期 HS 的一种安全且有效的方法。

3.2.2 化学性滑膜切除术 化学性滑膜切除术是一种在关节腔内注射化学药物(如利福平)的治疗方法,虽然操作简单,凝血因子补充量较少,但控制出血的效果不佳。此外,化学性滑膜切除术的疗效持续时间较短,术后患者会出现关节疼痛、部分功能丧失和关节强直等并发症,且反复进行注射操作容易导致关节

腔内感染^[51]。Caruso 等^[52]的研究首次证实了利福平对于控制和缓解类风湿关节炎患者的滑膜炎发展有积极作用。在一项双盲研究^[53]中,HS 患者分别接受了 500 mg 利福平和 10 mL 氯化钠溶液化学滑膜切除术,结果显示接受利福平治疗的患者膝关节积液完全消失。Caviglia 等^[54]研究发现,采用利福平化学滑膜切除术治疗 HS,适用于肘关节、踝关节,以及儿童患者。Suh 等^[51]研究发现,利福平化学滑膜切除术在减少术后出血和缓解疼痛方面有优势,尤其是在关节病变的早期阶段,可通过保持关节状态来防止关节间隙缩小。

与 RS 相比,利福平化学滑膜切除术在单次治疗上的费用相对较低,但该法适用的关节有限(常用于踝关节和肘关节),且通常需要每周或每两周注射 1 次利福平,以达到预期的治疗效果^[55]。由于每次注射利福平之前都需要将凝血因子补充至正常水平,这使利福平化学滑膜切除术的总治疗费用较 RS 更为昂贵。此外,注射利福平后可能会出现关节疼痛,尤其是在儿童患者首次注射后的 1 周,疼痛较为常见;因此,在没有合适的放射性药物的情况下,化学滑膜切除术可作为 RS 的替代疗法^[53]。

3.2.3 关节镜下滑膜切除术 Wiedel^[56]首次报道采用关节镜下滑膜切除术治疗膝关节滑膜炎。Rodriguez-Merchan^[57]研究发现,当连续 3 次尝试 RS 失败后,应考虑采用关节镜下滑膜切除术。关节镜下滑膜切除术常用于膝关节、踝关节和肘关节的治疗,其优点包括创伤小、恢复快、术后出血量少、住院时间短,以及术后关节活动范围大等。对于单关节受累的亚急性或慢性滑膜炎患者,如果经过 3~6 个月的非手术治疗仍然无效,可考虑采用关节镜下滑膜切除术^[53]。所有计划进行关节镜下滑膜切除术的 HS 患者,术前都应常规进行抑制剂和 X 线检查,因为高抑制剂量度和晚期关节病变被认为是该手术的相对禁忌证。Dunn 等^[49]研究发现,关节镜下滑膜切除术在治疗膝、踝、肘关节滑膜炎方面有良好的疗效,能够有效减少出血发作的次数。

由于膝关节骨赘、骨骼畸形及关节内出血,在进行血友病患者膝关节后室的关节镜检查时可能会遇到困难。Yoon 等^[58]建议,对于存在膝关节畸形且处于关节内出血期的 HS 患者,在进行关节镜手术时,可采用 2 个前外侧入路、2 个髌上入路、2 个后内侧入路

及 1 个后侧间室入路,以完整切除病变组织,从而有效降低出血量,减少对凝血因子的需求。与开放性滑膜切除术相比,关节镜下滑膜切除术可以有效降低关节内出血的风险,同时有助于维持关节功能。

3.2.4 开放性滑膜切除术 开放性滑膜切除术作为一种治疗 HS 的方法,最早由 Storti 等^[59]提出,该手术通过切除病理性滑膜,有效地降低了关节内出血的风险;然而,该手术的创伤相对较大,术后需要制动及补充大量的凝血因子,因此延长了患者的住院时间。开放性滑膜切除术的并发症主要包括关节感染、僵硬、骨折及大出血等。Rampal 等^[60]对 23 例接受开放性滑膜切除术的 HS 患者进行了 8 年左右的随访,发现疗效确切。一般情况下,完全切除滑膜是通过内侧髌旁长切口和后外侧切口来实现的。Mingo-Robinet 等^[61]报道了对 21 例血友病患者的 32 个踝关节进行开放性滑膜切除术的结果,手术使用双切口(前外侧和后内侧),术后患者的疼痛症状缓解、出血次数及出血量明显减少,对凝血因子的需求也有所降低。Sneppen 等^[62]对接受开放性滑膜切除术的 HS 患者进行了相关研究,发现术后出血量显著减少,但考虑到术后不能早期进行康复运动,因此认为应在严格把握手术适应证的情况下进行该手术。van Vulpen 等^[53]研究发现,对于 HS 患者,可采用后外侧入路广泛切除病变滑膜,同时进行凝血因子的补充和功能锻炼,可有效降低术后出血风险,并缩短住院时间。

开放性滑膜切除术治疗血友病性关节炎或 HS 的效果,在很大程度上取决于开始手术的时间,因此我们建议尽早手术,尤其是年轻患者,早期手术可以获得比老年患者更好的关节活动范围。全膝关节置换术是针对开放性滑膜切除术等手术治疗失败后,受累关节走向终末期的最后选择,多项研究^[63-64]显示,全膝关节置换术在治疗终末期血友病性关节炎方面具有显著的疗效。

4 HS 未来的治疗方法

由于关节炎症和肥厚的滑膜需氧量增多,生长因子(如 VEGF)的释放增加。VEGF 能促进局部和全身的新血管生成^[65-66],因此使用 VEGF 抑制剂可抑制新血管生成,从而有效地防止新的脆性血管的形成,进而避免新的出血事件发生。目前,针对 VEGF 的单克隆抗体已在临床上用于治疗某些转移性肿瘤以及以新血管生成作为特征的眼部疾病^[67-69],但是尚无用

于治疗 HS 的临床研究。此外,利用干细胞技术的基因治疗和细胞治疗,可通过刺激骨髓、进行自体骨软骨或同种异体骨移植,以及应用间充质干细胞或生长因子等方法来实现软骨的再生^[70]。然而,目前以干细胞为基础的细胞治疗尚未被应用于血友病患者的关节损伤治疗中,因此其治疗方式、剂量、疗效和安全性等问题尚有待研究。

5 小 结

慢性滑膜炎是血友病向血友病性关节炎发展的一个重要标志。在血友病的早期阶段,可以通过加强肢体功能锻炼来提高肌肉力量和关节功能。鉴于目前 HS 的非手术治疗方式有限,疗效和安全性尚不明确,且基本上无法有效延缓或逆转疾病的发展;因此,在关节肿痛持续不缓解的情况下,建议尽早进行手术治疗。在 HS 的治疗方面,我们首先推荐 RS,该法具有创伤小、疗效显著等优点,可有效延缓血友病性关节炎的发展速度。目前,针对血友病的病因及症状的治疗方式较多,但其疗效和安全性需要进一步深入研究。同时,也希望一线科研工作者早日开发出新的治疗方式或药物,从而更好、更彻底地减轻 HS 患者的痛苦。

参考文献

- [1] NATHWANI A C, TUDDENHAM E G D. Haemophilia, the journey in search of a cure. 1960 – 2020[J]. Br J Haematol, 2020, 191(4): 573 – 578.
- [2] BERNTORP E, FISCHER K, HART D P, et al. Haemophilia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 45.
- [3] SZERB I, GÁL T, MIKÓ I, et al. Radiosynoviorthesis in the treatment of posttraumatic joint bleedings of hemophilic patients(concerning hip, knee and ankle joints)—Hungarian experience[J]. Injury, 2021, 52(Suppl 1): S53 – S56.
- [4] GUALTIEROTTI R, SOLIMENO L P, PEYVANDI F. Hemophilic arthropathy: current knowledge and future perspectives[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(9): 2112 – 2121.
- [5] CALCATERRA I, IANNUZZO G, DELL’ AQUILA F, et al. Pathophysiological role of synovitis in hemophilic arthropathy development: a two-hit hypothesis [J]. Front Physiol, 2020, 11: 541.
- [6] MANCUSO M E, HOLSTEIN K, O’ DONNELL J S, et al. Synovitis and joint health in patients with haemophilia; Statements from a European e-Delphi consensus study[J]. Haemophilia, 2023, 29(2): 619 – 628.
- [7] VAN VULPEN L F D, HOLSTEIN K, MARTINOLI C. Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging[J]. Haemophilia, 2018, 24(Suppl 6): 44 – 49.
- [8] SUN K, GUO Z, HOU L, et al. Iron homeostasis in arthropathies: from pathogenesis to therapeutic potential [J/OL]. Ageing Res Rev, 2021, 72: 101481 [2023 – 04 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606985/>.
- [9] KARIM A, BAJBOUJ K, QAISAR R, et al. The role of disrupted iron homeostasis in the development and progression of arthropathy [J]. J Orthop Res, 2022, 40(6): 1243 – 1250.
- [10] ZHU H, MENG Y, TONG P, et al. Pathological mechanism of joint destruction in haemophilic arthropathy[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(1): 969 – 974.
- [11] HUANG J, ZHU H, LV S, et al. Inflammation, angiogenesis and sensory nerve sprouting in the synovium of bony ankylosed and not bony ankylosed knees with end-stage haemophilic arthropathy [J]. Haemophilia, 2021, 27(4): 657 – 665.
- [12] PLUT D, FAGANEL KOTNIK B, PRELOZNIK ZUPAN I, et al. Detection and evaluation of haemophilic arthropathy: which tools may be considered more reliable [J]. Haemophilia, 2021, 27(1): 156 – 163.
- [13] TOLEND M, MAJEED H, SOLIMAN M, et al. Critical appraisal of the international prophylaxis study group magnetic resonance image scale for evaluating haemophilic arthropathy [J]. Haemophilia, 2020, 26(4): 565 – 574.
- [14] PLUT D, KOTNIK B F, ZUPAN I P, et al. Diagnostic accuracy of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound(HEAD-US): a comparative magnetic resonance imaging(MRI) study [J]. Radiol Oncol, 2019, 53(2): 178 – 186.
- [15] ZHANG N, YANG S, ZWAGEMAKER A F, et al. A semi-quantitative color Doppler ultrasound scoring system for evaluation of synovitis in joints of patients with blood-induced arthropathy [J]. Insights Imaging, 2021, 12(1): 132.
- [16] DAFFUNCHIO C, GALATRO G, ROSSI M, et al. Clinical and ultrasound evaluation of patients with haemophilia on prophylaxis [J]. Haemophilia, 2021, 27(4): 641 – 647.
- [17] SRIVASTAVA A. Diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders—is a new paradigm needed? [J]. Haemophilia, 2021, 27(Suppl 3): 14 – 20.
- [18] DI MINNO M N D, NAPOLITANO M, GIUFFRIDA A C, et al. Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia; consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres [J]. Br J Haematol,

- 2022, 196(4): 871 – 883.
- [19] LIU Y Q, GUO Y L, XU J, et al. Shared decision-making in hemophilic arthropathy rehabilitation: a qualitative study[J]. Patient Prefer Adherence, 2023, 17: 249 – 257.
- [20] 沈绍宁, 吴东晓, 童培建. 血友病性关节炎手术治疗的研究进展[J]. 中国骨伤, 2021, 34(9): 820 – 825.
- [21] SRIVASTAVA A, SANTAGOSTINO E, DOUGALL A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition[J]. Haemophilia, 2020, 26(Suppl 6): 1 – 158.
- [22] PETERS R, HARRIS T. Advances and innovations in haemophilia treatment[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(7): 493 – 508.
- [23] FASSEL H, MCGUINN C. Haemophilia: factoring in new therapies[J]. Br J Haematol, 2021, 194(5): 835 – 850.
- [24] RODRIGUEZ-MERCHAN E C. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia[J]. Blood Rev, 2018, 32(2): 116 – 121.
- [25] PULLES A E, MASTBERGEN S C, SCHUTGENS R E, et al. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy [J]. Pharmacol Res, 2017, 115: 192 – 199.
- [26] VAN MEEGEREN M E, ROOSENDAAL G, COELEVELD K, et al. A single intra-articular injection with IL-4 plus IL-10 ameliorates blood-induced cartilage degeneration in hemophilic mice[J]. Br J Haematol, 2013, 160(4): 515 – 520.
- [27] NARKBUNNAM N, SUN J, HU G, et al. IL-6 receptor antagonist as adjunctive therapy with clotting factor replacement to protect against bleeding-induced arthropathy in hemophilia[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(5): 881 – 893.
- [28] HAN Z, ZHENG L, LUO D, et al. Ferroptosis: a new target for iron overload-induced hemophilic arthropathy synovitis[J]. Ann Hematol, 2023, 102(5): 1229 – 1237.
- [29] WINKLER A, SUN W, DE S, et al. The interleukin-1 receptor-associated kinase 4 inhibitor pf-06650833 blocks inflammation in preclinical models of rheumatic disease and in humans enrolled in a randomized clinical trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(12): 2206 – 2218.
- [30] KOCAOGLU B, AKGUN U, EROL B, et al. Preventing blood-induced joint damage with the use of intra-articular iron chelators: an experimental study in rabbits[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2009, 129(11): 1571 – 1575.
- [31] NIEUWENHUIZEN L, ROOSENDAAL G, MASTBERGEN S C, et al. Deferasirox limits cartilage damage following haemarthrosis in hemophilic mice[J]. Thromb Haemost, 2014, 112(5): 1044 – 1050.
- [32] EVERTS P, ONISHI K, JAYARAM P, et al. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7794.
- [33] KATZ J N. Platelet-rich plasma for osteoarthritis and achilles tendinitis[J]. JAMA, 2021, 326(20): 2012 – 2014.
- [34] CAVIGLIA H, DAFFUNCHIO C, GALATRO G, et al. Inhibition of fenton reaction is a novel mechanism to explain the therapeutic effect of intra-articular injection of PRP in patients with chronic hemophilic synovitis[J]. Haemophilia, 2020, 26(4): e187 – e193.
- [35] RODRIGUEZ-MERCHAN E C. Platelet-rich plasma intra-articular injections for hemophilic synovitis: scientific knowledge does not support its use[J]. Haemophilia, 2017, 23(5): e486 – e487.
- [36] HANLEY J, MCKERNAN A, CREAGH M D, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline [J]. Haemophilia, 2017, 23(4): 511 – 520.
- [37] RODRIGUEZ-MERCHAN E C, DE LA CORTE-RODRIGUEZ H, ALVAREZ-ROMAN M T, et al. Radiosynovectomy for the treatment of chronic hemophilic synovitis: an old technique, but still very effective [J]. J Clin Med, 2022, 11(24): 7475.
- [38] BADULESCU O V, SIRBU P D, UNGUREANU C, et al. Orthopedic surgery in hemophilic patients with musculoskeletal disorders: a systematic review [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(3): 995.
- [39] RODRIGUEZ-MERCHAN E C. Radiosynovectomy in haemophilia[J]. Blood Rev, 2019, 35: 1 – 6.
- [40] KAMPEN W U, BODDENBERG-PÄTZOLD B, FISCHER M, et al. The EANM guideline for radiosynoviorthesis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(2): 681 – 708.
- [41] VAN DER ZANT F M, KNOL R J, BROOS W A. Radiosynoviorthesis: almost seventy years of experience but still somewhat fameless[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 66(4): 293 – 303.
- [42] TURKMEN C, KILICOGLU O, DIKICI F, et al. Survival analysis of Y-90 radiosynovectomy in the treatment of hemophilic synovitis of the knee: a 10-year retrospective review[J]. Haemophilia, 2014, 20(1): e45 – 50.
- [43] EBRAHIMPOUR A, EBRAHIMNASAB M, KASEB M, et al. Chromic phosphate-32 colloid radiosynovectomy for

- the treatment of haemophilic synovitis; a long-term follow-up study [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(1): 136 – 141.
- [44] IAKOVOU I, SYMEONIDIS P, KOTROTSIOS D, et al. Radiosynoviorthesis after surgery in the treatment of patients with ankle pigmented villonodular synovitis; a case series [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 597.
- [45] MAGALHÃES A F, DE OLIVEIRA L C O, PITELLA F A, et al. Yttrium-90 radiosynovectomy in knees and ankles (25 joints in 22 hemophilic patients). Short-term results [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2021, 43(1): 15 – 20.
- [46] CHRABAŃSKI O, KLUCZEWSKA E, GOŁAB T, et al. Assessment of the effectiveness of knee joints treatment with the use of 90 y; prospective ultrasound and clinical analysis [J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(5): 404 – 408.
- [47] KACHOOEI A R, HEIDARI A, DIVBAND G, et al. Rhenium-188 radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis; evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(1): 142 – 150.
- [48] ANDRÉ V, DALIBARD V, DERNIS E, et al. Current role for radioisotope synovectomy [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(3): 295 – 299.
- [49] DUNN A L, BUSCH M T, WYLY J B, et al. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy; a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol [J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87(3): 383 – 393.
- [50] GALLANT R, MCNALL-KNAPP R Y, KHAN O. Remote arterial vasculitis as a possible complication of Phosphorus-32 radiosynovectomy [J]. *Radiol Case Rep*, 2018, 14(2): 137 – 140.
- [51] SUH H C, KIM D K, KANG S H, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy; Korean experience with a 2-week interval protocol [J]. *Ann Rehabil Med*, 2018, 42(3): 449 – 456.
- [52] CARUSO I, MONTRONE F, FUMAGALLI M, et al. Rheumatoid knee synovitis successfully treated with intra-articular rifamycin SV [J]. *Ann Rheum Dis*, 1982, 41(3): 232 – 236.
- [53] VAN VULPEN L F D, THOMAS S, KENY S A, et al. Synovitis and synovectomy in haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2021, 27(Suppl 3): 96 – 102.
- [54] CAVIGLIA H A, FERNANDEZ-PALAZZI F, GALATRO G, et al. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2001, 7(Suppl 2): 26 – 30.
- [55] GUALTIEROTTI R, DE MAGISTRIS C, BIGUZZI E, et al. Successful chemical synovectomy in a patient with acquired von willebrand syndrome with chronic synovitis due to recurrent knee hemarthrosis; a case report [J]. *Rheumatol Ther*, 2022, 9(5): 1465 – 1474.
- [56] WIEDEL J D. Arthroscopic synovectomy for chronic hemophilic synovitis of the knee [J]. *Arthroscopy*, 1985, 1(3): 205 – 209.
- [57] RODRIGUEZ-MERCHAN E C. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia [J/OL]. *Adv Prev Med*, 2012, 2012: 201271. [2023 – 04 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22778972/>.
- [58] YOON K H, BAE D K, KIM H S, et al. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee [J]. *Int Orthop*, 2005, 29(5): 296 – 300.
- [59] STORTI E, TRALDI A, TOSATTI E, et al. Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropathy [J]. *Acta Haematol*, 1969, 41(4): 193 – 205.
- [60] RAMPAL V, ODENT T, TORCHET M F, et al. Surgical synovectomy of the knee in young haemophiliacs; long-term results of a monocentric series of 23 patients [J]. *J Child Orthop*, 2010, 4(1): 33 – 37.
- [61] MINGO-ROBINET J, ODENT T, ELIE C, et al. Open synovectomy of the ankle joint in young haemophiliacs; mid-term to long-term results of a single-centre series of 32 procedures [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(4): e306 – e311.
- [62] SNEPPEN O, BECK H, HOLSTEEN V. Synovectomy as a prophylactic measure in recurrent haemophilic haemarthrosis. Follow-up of 23 cases [J]. *Acta Paediatr Scand*, 1978, 67(4): 491 – 495.
- [63] AHN J, YOO M C, SEO J, et al. Comparison of total ankle arthroplasty and ankle arthrodesis in end-stage hemophilic arthropathy [J]. *Foot Ankle Int*, 2020, 41(8): 937 – 944.
- [64] LIN W Y, WANG J D, TSAN Y T, et al. Comparison of total joint replacement rate between patients with hemophilia A and patients with hemophilia B; a population-based and retrospective cohort study [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(9_suppl): 163S – 170S.
- [65] GOKER B, CAGLAR O, KINIKLI G I, et al. Postoperative bleeding adversely affects total knee arthroplasty outcomes in hemophilia [J]. *Knee*, 2022, 39: 261 – 268.
- [66] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease; beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248 – 1264.

- stem cell-derived exosomal lncRNA H19 improves osteochondral activity through miR-29b-3p/FoxO3 axis[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(1): e255.
- [23] 付俊宁, 蓝常贡. 间充质干细胞来源外泌体治疗骨性关节炎机制的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(9): 970-972.
- [24] 黄瑞, 朱叔敏, 莫景新, 等. 间充质干细胞来源外泌体促进软骨再生的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(5): 626-629.
- [25] KUANG M J, HUANG Y, ZHAO X G, et al. Exosomes derived from Wharton's jelly of human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce osteocyte apoptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats via the miR-21-PTEN-AKT signalling pathway[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(9): 1861-1871.
- [26] 杨定龙, 李鹏翠, 李皓乾, 等. 间充质干细胞外泌体在骨关节炎治疗修复中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(1): 199-204.
- [27] QI H, LIU D P, XIAO D W, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of chondrocytes via p38, ERK, and Akt pathways[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019, 55(3): 203-210.
- [28] WANG S, DING P, XIA X, et al. Bugan Rongjin decoction alleviates inflammation and oxidative stress to treat the postmenopausal knee osteoarthritis through Wnt signaling pathway[J]. Biomed Eng Online, 2021, 20(1): 103.
- [29] DONG J, LI L, FANG X, et al. Exosome-encapsulated microRNA-127-3p released from bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates osteoarthritis through regulating CDH11-mediated Wnt/beta-catenin pathway[J]. J Pain Res, 2021, 14: 297-310.
- [30] GAJTKÓ A, BAKK E, HEGEDÜS K, et al. IL-1 β Induced cytokine expression by spinal astrocytes can play a role in the maintenance of chronic inflammatory pain[J]. Front Physiol, 2020, 11: 543331.
- [31] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝关节疼痛机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(6): 454-459.
- [32] VONK L A, VAN DOOREMALEN S F J, LIV N, et al. Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote human cartilage regeneration in vitro[J]. Theranostics, 2018, 8(4): 906-920.
- [33] ZHANG S, CHUAH S J, LAI R C, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. Biomaterials, 2018, 156: 16-27.
- [34] JIANG K, JIANG T, CHEN Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes modulate chondrocyte glutamine metabolism to alleviate osteoarthritis progression[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 2979124.
- [35] 邢逸, 窦一鸣, 王敏, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体对炎症微环境中巨噬细胞表型及软骨细胞的调控作用[J]. 天津医药, 2022, 50(4): 343-349.
- [36] ZHOU Y, MING J, LI Y, et al. Exosomes derived from miR-126-3p-overexpressing synovial fibroblasts suppress chondrocyte inflammation and cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 37.
- [37] XIN Y, JIANG F, YANG C, et al. Role of autophagy in regulating the radiosensitivity of tumor cells[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(11): 2147-2157.
- [38] 李田洋, 郑曙光. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在骨关节炎中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(20): 58-63.
- [39] WU J, KUANG L, CHEN C, et al. MiR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis[J]. Biomaterials, 2019, 206: 87-100.
- [40] LUO P, JIANG C, JI P, et al. Exosomes of stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an anti-inflammatory agent in temporomandibular joint chondrocytes via miR-100-5p/mTOR[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 216.

(收稿日期: 2023-07-18 本文编辑: 吕宁)

(上接第 75 页)

- [67] ITATANI Y, KAWADA K, YAMAMOTO T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1232.
- [68] DAKOWICZ D, ZAJKOWSKA M, MROCZKO B. Relationship between VEGF family members, their receptors and cell death in the neoplastic transformation of colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3375.
- [69] HUSSAIN R M, SHAUKAT B A, CIULLA L M, et al. Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 2653-2665.
- [70] GUALTIEROTTI R, TAFURI F, ARCUDI S, et al. Current and emerging approaches for pain management in hemophilic arthropathy[J]. Pain Ther, 2022, 11(1): 1-15.

(收稿日期: 2023-04-23 本文编辑: 郭毅曼)