

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.017

利伐沙班预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓临床效果评价*

甘彦峰, 黄奇, 高峰

(西藏自治区人民政府驻成都办事处医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨利伐沙班预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓(DVT)发生的效果。方法 选取医院2017年3月至2019年3月收治拟行全膝关节置换术的患者134例,随机分为观察组和对照组,各67例。按体质指数(BMI)水平观察组分为高BMI($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)组(A₁组,29例)、低BMI($< 25 \text{ kg/m}^2$)组(A₂组,38例),对照组分为高BMI($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)组(B₁组,35例)、低BMI($< 25 \text{ kg/m}^2$)组(B₂组,32例)。4组患者均行全膝关节置换术,术后均进行翻身、按摩活动,并予低分子肝素钙注射液皮下注射,观察组患者术后加服利伐沙班片。4组患者均连续治疗1周。结果 DVT发生率,A₁组显著低于B₁组(13.79%比25.71%),A₂组显著低于B₂组(2.63%比21.88%),A₂组显著低于A₁组($P < 0.05$);与治疗前比较,4组患者治疗后的D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)水平及高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)水平均显著降低,活化部分凝血活酶时间(APTT)均显著延长,A₁组和A₂组上述指标改善程度分别显著优于B₁组和B₂组,且A₂组显著优于A₁组($P < 0.05$);4组不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 利伐沙班能降低全膝关节置换术后DVT发生率,改善凝血状态和血液流变学指标,且对低BMI患者的效果更好。

关键词:全膝关节置换术;术后并发症;深静脉血栓;利伐沙班;凝血功能;血液流变学;体质指数

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0050-03

Effect of Rivaroxaban on Preventing Lower Extremity DVT After Total Knee Arthroplasty

GAN Yanfeng, HUANG Qi, GAO Feng

(Hospital of Chengdu Office of the People's Government of Tibet Autonomous Region, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To study the effect of rivaroxaban on preventing lower extremity deep venous thrombosis(DVT) in patients after total knee arthroplasty. **Methods** A total of 134 patients who underwent total knee arthroplasty in the hospital from March 2017 to March 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 67 cases in each group. According to the size of body mass index(BMI), the observation group was divided into 29 cases of high BMI group(group A₁, BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) and 38 cases of low BMI group(group A₂, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$). The control group was divided into 35 cases of high BMI group(group B₁, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$) and 32 cases of low BMI group(group B₂, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$). All patients underwent total knee arthroplasty, turning over and massage after operation, and low molecular weight heparin; the observation group was added with rivaroxaban tablets postoperatively. Both groups were continuously treated for 1 week. **Results** The incidence of DVT in group A₁ was significantly lower than that in group B₁(13.79% vs. 25.71%), and group A₂ was significantly lower than group B₂(2.63% vs. 21.88%); group A₂ was significantly lower than group A₁, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). Compared with before treatment, the D-dimer(D-D) and fibrin, the original(FIB) level and high-cut whole blood viscosity(HBV), mid-cut whole blood viscosity(MBV), and low-cut whole blood viscosity(LBV) levels in the 4 groups were significantly reduced, and the activated partial thromboplastin time(APTT) was significantly prolonged; the improvement of the above indexes in group A₁ and group A₂ were significantly better than those in group B₁ and group B₂, respectively, and group A₂ was significantly better than group A₁($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions was similar in the 4 groups($P > 0.05$). **Conclusion** Rivaroxaban can reduce the incidence of DVT after total knee arthroplasty, improve the coagulation state and hemorheology indexes, and has a better effect on patients with low BMI.

Key words: total knee arthroplasty; postoperative complications; deep venous thrombosis; rivaroxaban; coagulation function; hemorheology; body mass index

膝关节置换术是治疗膝关节功能退行性病变的主要方法,操作较复杂,创伤性较大,术后易出现各种并发症^[1],其中以深静脉血栓(DVT)最常见。DVT患者术后下肢静脉管腔内由于各种原因形成血凝块,出现下肢肿胀、疼痛等症状,严重影响手术效果,并可能给患者的血液循环带来严重危害^[2]。深静脉血栓在骨科手术尤其是膝关节置换术后呈高发趋势^[3],如何预防膝关节置换术后DVT的发生,已成为目前临床研究的重点关注点。术

后DVT的预防主要有药物预防、物理疗法、护理干预等手段。物理按摩疗法通过对肢体按摩促进血液流通而缓解DVT症状。但单纯的按摩理疗、主被动锻炼等手段缓解DVT的效果欠佳,且并未改善患者血液的高凝状态^[4-5],故还需给予相应的抗凝药物。利伐沙班是新型抗凝药物,因其吸收好、生物利用度高、抗凝效果好而广泛应用于临床^[6-7]。本研究中探讨了利伐沙班预防膝关节置换术后下肢DVT的效果,并探讨不同体质指数(BMI)患

*基金项目:西藏自治区自然科学基金[XZ2017ZRG-94]。

第一作者:甘彦峰,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为骨关节外科学,(电子信箱)baipiaopanliao@163.com。

者的获益情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:有膝关节置换术治疗指征,并进行全膝关节置换术;对利伐沙班无过敏反应或禁忌证。本研究经医院医学伦理学委员会批准,符合《赫尔辛基医学宣言》中的医学伦理学要求,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:手术禁忌证;术前有活动性出血、凝血功能障碍;长期服用抗凝药物;严重心、肝、肾功能不全,精神状态异常;妊娠期或哺乳期;自身免疫性疾病及恶性肿瘤。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;术后出现严重并发症转入其他科室治疗;未按本研究治疗方案服药;疗效评估阶段失访。

病例选择与分组:选取医院2017年3月至2019年3月收治的需行全膝关节置换术的患者134例,随机分为观察组和对照组,各67例。按BMI水平观察组分为高BMI($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)组(A₁组,29例)和低BMI($< 25 \text{ kg/m}^2$)组(A₂组,38例);对照组分为高BMI($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)组(B₁组,35例)和低BMI($< 25 \text{ kg/m}^2$)组(B₂组,32例)。4组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 4组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	手术时间 ($\bar{X} \pm s$,min)	术中失血量 ($\bar{X} \pm s$,mL)	手术部位		
					左膝	右膝	双膝
A ₁ 组(n=29)	16/13	48.28±10.95	103.93±24.31	345.42±61.45	11	12	6
A ₂ 组(n=38)	21/17	46.18±10.21	108.27±25.28	342.95±67.91	12	16	10
B ₁ 组(n=35)	19/16	46.34±10.11	105.42±22.34	338.23±68.34	12	14	9
B ₂ 组(n=32)	15/17	47.29±10.45	101.49±23.72	349.13±71.22	11	10	11
χ^2/t 值	1.463	0.527	1.374	0.434	0.901		
P值	0.481	0.599	0.172	0.635	0.724		

1.2 方法

4组患者均行膝关节置换术,术后为定期翻身、按摩、被动或主动活动双下肢,并给予低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字H20060191,规格为每支0.5 mL:5 000 A X aU)皮下注射,每次1支,每日1次。A₁组及A₂组患者加服利伐沙班片(Bayer AG,进口药品注册证号H20181081,规格为每片10 mg),于术后6~8 h首次口服5 mg(1次),术后第2天起每次口服10 mg,每日1次。4组患者均连续治疗1周。

1.3 观察指标

术后1周内以彩色多普勒超声诊断仪检测患者双下肢静脉状态,统计DVT发生情况。分别于治疗前及

治疗后1周采集患者肘静脉血各约5 mL,加入含有肝素的抗凝管中,采用全自动凝血分析仪检测凝血指标,包括D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。采用全自动流变仪检测血液流变学指标,包括高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)。试剂盒均购自上海罗氏诊断公司,按说明书进行操作。观察患者治疗期间恶心呕吐、血肿、下肢疼痛、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行Kruskal-Wallis检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。DVT发生率,A₁组显著低于B₁组(13.79%比25.71%),A₂组显著低于B₂组(2.63%比21.88%),A₂组显著低于A₁组($P < 0.05$)。

3 讨论

膝关节置换术后患者均可能出现不同程度的

表2 4组患者凝血功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	D-D($\mu\text{g/L}$)		FIB(g/L)		APTT(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A ₁ 组(n=29)	282.24±31.35	175.81±21.94**	4.53±1.27	3.59±0.73**	24.85±2.15	29.22±1.90**
A ₂ 组(n=38)	279.18±32.97	161.34±20.25** [△]	4.48±1.24	3.29±0.71** [△]	24.67±2.18	30.97±1.95** [△]
B ₁ 组(n=35)	284.23±32.78	210.29±22.97*	4.55±1.28	4.19±0.93*	24.93±2.20	26.81±1.80*
B ₂ 组(n=32)	285.75±34.99	197.53±24.87*	4.62±1.30	3.98±0.90*	25.03±2.24	27.92±1.84*
t值	0.944	7.643	0.539	3.837	0.799	8.398
P值	0.347	0.000	0.590	0.000	0.426	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与同BMI情况B₁组和B₂组比较,** $P < 0.05$;与A₁组比较,[△] $P < 0.05$ 。表3同。

表3 4组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$,mPa·s)

组别	HBV		MBV		LBV	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A ₁ 组(n=29)	4.90±1.39	3.30±0.70**	5.61±1.63	3.94±0.91**	14.17±2.90	6.97±1.39**
A ₂ 组(n=38)	4.98±1.46	3.04±0.65** [△]	5.69±1.68	3.58±0.90** [△]	14.38±2.97	6.75±1.35** [△]
B ₁ 组(n=35)	4.80±1.43	3.92±0.79*	5.64±1.59	4.81±1.12*	14.20±2.91	7.98±1.35*
B ₂ 组(n=32)	4.83±1.50	3.61±0.77*	5.53±1.54	4.49±1.04*	14.09±2.94	7.73±1.41*
t值	0.497	4.923	0.513	6.621	0.484	4.881
P值	0.620	0.000	0.458	0.000	0.629	0.000

表4 4组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	血肿	下肢疼痛	腹泻	合计
A ₁ 组(n=29)	1(3.45)	1(3.45)	1(3.45)	0(0)	3(10.34)
A ₂ 组(n=38)	2(5.26)	1(2.63)	1(2.63)	1(2.63)	5(13.16)
B ₁ 组(n=35)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	4(11.42)
B ₂ 组(n=32)	1(3.13)	1(3.13)	0(0)	1(3.13)	3(9.38)

DVT,若程度较轻,可通过按摩、翻身、下肢活动等予以缓解;如栓塞程度较重,若不及时预防,会导致血肿、下肢疼痛、深静脉炎等^[8-9]。目前,临床常用的预防治疗方法为物理按摩疗法,但单纯物理疗法预防效果欠佳^[10]。低分子肝素是普通肝素解聚得到的相对分子量4 000~6 000的小分子肝素制剂,具有较强抗凝作用,与普通肝素相比吸收起效更快,对硬化斑块组织和血栓有较强的溶解作用,从而改善血液的高凝状态和血流灌注状态,但单用效果欠佳。相对于低BMI患者,高BMI(或肥胖)患者术后更易发生DVT^[11]。

利伐沙班为新型抗凝药物,口服易吸收且有较高的生物利用度,作用机制为选择性作用于凝血因子Xa,阻断Xa因子的活性位点,并通过内源性途径产生双重阻断作用,从而抑制凝血酶的产生,阻断血栓形成^[12]。另外,利伐沙班体内吸收良好,起效迅速,2 h即可达到峰浓度,生物利用度超过80%^[13]。术后1周内,A₁组及A₂组DVT发生率均低于平行对照组(B₁组和B₂组,下同),且A₂组低于A₁组,提示利伐沙班能进一步降低DVT发生率,但对高BMI患者的预防效果不如低BMI患者。

D-D是最简单的纤维蛋白降解产物,其水平升高说明体内存在高凝状态,是血栓性疾病诊断评估的重要指标。FIB是由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,其水平升高直接反映患者血液处于高凝状态,血流速率减慢,血液黏滞性增加。APTT越短表明患者的高凝状态越严重^[14]。治疗后,A₁组及A₂组患者的D-D和FIB水平均明显低于平行对照组,APTT明显长于平行对照组,且A₂组各项指标均优于A₁组,表明利伐沙班对患者的高凝血状态有明显缓解作用,且对低BMI患者的作用效果更明显。A₁组及A₂组患者的HBV,MBV,LBV水平均低于平行对照组,且A₂组各项指标均优于A₁组,表明利伐沙班可降低患者的血液黏度和血液黏滞性,改善微循环,防止血栓形成,改善血流循环状态^[15]。A₁组及A₂组不良反应未明显增加,因为利伐沙班在体内主要以无活性的代谢产物经肾脏排出,对脏器的影响较小^[16]。

综上所述,利伐沙班能降低全膝关节置换术后下肢DVT的发生率,改善凝血状态和血液流变学指标,且对低BMI患者的效果更好。

参考文献:

- [1] 李玉龙,翁习生,董玉雷.老年全膝关节置换术围手术期并发症影响因素的研究进展[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2016,2(3):177-180.
- [2] 王坤,李海燕,苏晴晴,等.人工全膝关节置换术后深静脉血栓形成相关危险因素及护理的研究进展[J].中西医结合

护理:中英文,2017,3(11):198-201.

- [3] WAKABAYASHI H, HASEGAWA M, NIIMI R, et al. The risk factor of preoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. Journal of Orthopaedic Science, 2017, 29(12):949-956.
- [4] 马立宇,曲丹夷.气压治疗预防老年髌关节置换术后下肢深静脉血栓形成的疗效[J].血栓与止血学,2018,24(5):130-132.
- [5] 边红丽,迟迅,孙晶,等.间歇式压力充气泵对膝关置换术患者深静脉血栓形成的预防效果[J].实用临床医药杂志,2017,29(4):323-325.
- [6] SCHMIDT-BRAEKLING T, PEARLE AD, MAYMAN DJ, et al. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Prospective Study on the Safety of Aspirin[J]. Journal of Arthroplasty, 2017, 32(3):965-967.
- [7] 叶嘉靖,陈忠义,伍海昭,等.全髌、全膝关节置换术后应用利伐沙班联合使用阿司匹林的安全性及对脑梗死预防的有效性[J].中国骨与关节损伤杂志,2017,23(10):50-52.
- [8] 邓迎杰,宋玉成,方锐,等.利伐沙班预防膝关置换术后深静脉血栓形成50例疗效及安全性评价[J].中国药业,2015,24(22):61-62.
- [9] 李长福,李二虎,范程,等.利伐沙班联合抗血栓压力泵预防人工髌膝关节置换术后深静脉血栓疗效研究[J].陕西医学杂志,2018,47(1):120-122.
- [10] CIPRIANO C, ERDLE N, LI K, et al. Preoperative Versus Postoperative Initiation of Warfarin Therapy in Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty[J]. Orthopedic Clinics of North America, 2017, 48(1):671-677.
- [11] 李永新,尹利荣,李燕莉,等.人工全髌关节置换术后下肢深静脉血栓形成的高危因素[J].中国临床保健杂志,2017,28(3):120-122.
- [12] 余芳,李志华,付霞丽,等.补阳还五汤联合利伐沙班预防髌部周围骨折术后深静脉血栓形成的疗效分析[J].四川中医,2018,38(9):319-321.
- [13] 易春智,陈锦伦,李肇宏,等.利伐沙班与依诺肝素钠对髌膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成及围手术期隐性失血的影响[J].中医正骨,2016,29(1):128-130.
- [14] 董文君,钱燕.不同时利伐沙班预防单侧全膝关节置换术后深静脉血栓形成的效果评价[J].骨科,2016,7(5):364-367.
- [15] 郝明,李文雅.阿司匹林与利伐沙班预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓的临床对照研究[J].药物评价研究,2017,34(6):572-574.
- [16] FRANCHINI M, MENGOLI C, MARIETTA M. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Blood Transfus, 2018, 16(1):36-43.

(收稿日期:2019-08-09;修回日期:2019-10-19)