

利伐沙班预防全髋关节置换术后患者 下肢深静脉血栓形成的效果评价

杨一帆¹, 徐风^{2*}

(1. 洪湖市中医医院药剂科; 2. 洪湖市中医医院骨科, 湖北 荆州 433200)

摘要: **目的** 探讨利伐沙班对全髋关节置换术后下肢深静脉血栓的预防效果及对患者凝血功能、血栓弹力图(TEG)指标及炎症因子水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将洪湖市中医医院2016年6月至2021年11月收治的104例行全髋关节置换术的患者分为参照组和研究组, 每组52例。两组患者均行全髋关节置换术治疗, 参照组患者于术后24 h采用低分子量肝素钙注射液治疗, 研究组患者于术后24 h采用利伐沙班治疗, 两组患者均治疗2周。比较两组患者治疗前、治疗后凝血功能指标、TEG参数及血清炎症因子水平, 治疗后疼痛程度, 以及治疗期间血栓性疾病发生情况。**结果** 治疗后两组患者活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)相较于治疗前均显著延长, 血浆纤维蛋白原(FIB)水平相较于治疗前显著降低(均 $P<0.05$), 但组间比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗后两组患者凝血反应时间(R)、凝固时间(K)相较于治疗前均显著延长, 且研究组显著长于参照组, 凝固角(α 角)相较于治疗前显著减小, 且研究组显著小于参照组(均 $P<0.05$); 治疗后两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平与治疗前比均显著下降, 且研究组显著低于参照组(均 $P<0.05$); 治疗期间, 研究组患者血栓性疾病发生率显著低于参照组; 治疗后两组患者视觉模拟疼痛量表(VAS)评分均较治疗前显著降低, 且研究组显著低于参照组(均 $P<0.05$)。**结论** 利伐沙班与低分子量肝素钙均可预防全髋关节置换术后患者下肢深静脉血栓的形成, 与低分子量肝素钙比, 利伐沙班可更有效纠正血液高凝状态, 抑制炎症反应, 减轻患者疼痛感, 降低血栓性疾病的发生率。

关键词: 全髋关节置换术; 利伐沙班; 下肢深静脉血栓; 凝血功能; 血栓弹力图; 炎症因子

中图分类号: R687.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0066.04

全髋关节置换术在临床上多被用于治疗髋关节终末期病变和股骨颈骨折, 且取得了较好的临床效果。但目前临床上多项研究显示, 全髋关节置换术后容易并发下肢深静脉血栓和肺栓塞, 对患者的预后造成了严重影响, 甚至导致患者死亡^[1-2]。为控制全髋关节置换术后下肢深静脉血

栓的形成, 临床上会应用多种抗凝药物在全髋关节置换术后的治疗中。低分子量肝素钙为骨折术后常用抗凝药物, 应用较为广泛, 但该药物需采用皮下注射的方式治疗, 且需多次注射, 导致患者用药依从性降低^[3]。利伐沙班属于一种Xa因子抑制剂, 其主要通过高度竞争性和选择性对

作者简介: 杨一帆, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 西药学。

通信作者: 徐风, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 骨科相关疾病的诊治。E-mail: 75220801@qq.com

2002: 133-136.

[7] 张慧. 白三烯受体拮抗剂联合布地奈德气雾剂治疗喘息性支气管炎患儿临床研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(15): 2619-2620.

[8] BIAN F F, WU Y E, ZHANG C L. Use of aerosol inhalation treatment with budesonide and terbutaline sulfate on acute pediatric asthmatic bronchitis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1621-1625.

[9] 乔凌燕, 刘玉圣, 刘颖, 等. 布地奈德异丙托溴铵与沙丁胺醇联合雾化治疗小儿喘息性肺炎的临床疗效分析[J]. 西部医学, 2017, 29(5): 636-638, 642.

[10] DUAN Y, ZHOU H, CHEN J. The effects of the atomization inhalation of budesonide, salbutamol, and ipratropium bromide on the T-lymphocyte subset and inflammatory cytokine levels in children

with asthmatic pneumonia[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10517-10526.

[11] 徐丹丹, 黎海燕, 扶红根. 小儿急性喘息性支气管炎应用布地奈德联合异丙托溴铵雾化吸入治疗的效果观察[J]. 当代医学, 2019, 25(32): 93-95.

[12] 任华, 钟红平, 李保存, 等. 喘息性支气管炎患儿免疫功能及微生态变化及其关联性分析[J]. 河北医学, 2020, 26(1): 122-126.

[13] 杨青, 杨艳萍, 屈芳, 等. 复方丹参注射液联合阿奇霉素治疗小儿喘息性支气管炎的效果及对炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(21): 4084-4087.

[14] 缪红, 顾玲琪, 顾谦学. 维生素D辅助布地奈德联合复方异丙托溴铵对哮喘患儿肺功能及免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(19): 57-60.

Xa 因子和凝血酶原的活性进行抑制,进而起到抗凝效果,且患者用药依从性较高^[4]。鉴于此,本研究旨在探讨利伐沙班预防全髋关节置换术后患者下肢深静脉血栓形成的效果,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将洪湖市中医医院 2016 年 6 月至 2021 年 11 月收治的 104 例行全髋关节置换术的患者分为参照组和研究组,每组 52 例。参照组中男、女患者分别为 30、22 例;年龄 56~79 岁,平均(68.56±3.23)岁;骨折原因:摔伤 27 例,车祸 17 例,其他 8 例;左侧 28 例,右侧 24 例。研究组中男、女患者分别为 29、23 例;年龄 57~78 岁,平均(68.56±3.67)岁;骨折原因:摔伤 28 例,车祸 18 例,其他 6 例;左侧 26 例,右侧 26 例。对比两组患者一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),可实施组间对比。纳入标准:均行全髋关节置换术者;新鲜骨折者;年龄>18 岁者;均为外伤性骨折者等。排除标准:存在凝血功能异常者;患有血液系统疾病者;心、肺功能障碍者;患有恶性肿瘤者等。研究经洪湖市中医医院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均行全髋关节置换术治疗,且由同一组医师参与。术后 24 h 参照组患者采用低分子量肝素钙注射液(河北常山生化药业股份有限公司,国药准字 H20063909,规格:0.2 mL:2 050 AXaIU)皮下注射治疗,剂量为 5 000 AXaIU,1 次/d。研究组患者则采用利伐沙班片(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,国药准字 H20213184,规格:10 mg/片)口服治疗,10 mg/次,1 次/d。两组患者均进行为期 2 周的治疗。

1.3 观察指标 ①凝血功能指标。分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血 3 mL,抗凝后进行离心(转速:3 000 r/min,时间:10 min),之后取血浆,采用凝血和血小板功能分析仪(世纪亿康医疗科技发展有限公司,型号:YKCA-2)对凝血功能指标[活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)及凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]进行检测。②血栓弹力图(TEG)参数。血液采集方法同①,采用血栓弹力图仪(美国

Haemoscope 公司,型号:GE5 000)检测凝血反应时间(R)、凝固时间(K)、凝固角(α 角)、最大振幅(MA)。

③血清炎症因子。血液采集方法同①,以 3 000 r/min 的转速离心 10 min,取血清,采用酶联免疫吸附实验法对炎症因子[血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]水平进行检测。④疼痛与血栓性疾病发生情况。统计两组患者治疗后下肢深静脉血栓、肺栓塞发生情况,采用视觉模拟疼痛量表(VAS)^[5]对两组患者疼痛程度进行评估,分值范围为 0~10 分,分值高低与疼痛程度呈正比。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件分析处理数据,凝血功能、TEG 参数、炎症因子、VAS 评分为计量资料,用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;血栓性疾病发生情况为计数资料,用[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能 治疗后两组患者 APTT、PT、TT 相较于治疗前均显著延长,血浆 FIB 水平相较于治疗前显著降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 TEG 参数 治疗后两组患者 R、K 相较于治疗前均显著延长,研究组与参照组比显著延长;两组患者 α 角相较于治疗前均显著减小,研究组与参照组比显著减小,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),两组患者 MA 组内与组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。

2.3 血清炎症因子 治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平相较于治疗前均显著下降,且研究组与参照组比显著下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 疼痛与血栓性疾病发生情况 治疗期间,研究组患者血栓性疾病发生率相较于参照组显著下降;治疗后两组患者 VAS 评分相较于治疗前均显著降低,且研究组与参照组比显著下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

3 讨论

全髋关节置换术为髋部骨折的主要治疗方案,可直接替换受损髋关节,以改善患者关节功能、避免病残情况的

表 1 两组患者凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	APTT(s)		FIB(g/L)		PT(s)		TT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	52	26.80±2.48	30.73±5.50*	5.39±1.24	3.35±0.63*	11.04±1.14	13.42±1.19*	12.54±1.48	17.52±2.64*
研究组	52	26.22±3.39	31.14±5.23*	5.18±1.23	3.32±0.54*	11.07±1.28	13.32±1.13*	12.48±1.44	17.45±2.63*
t 值		0.996	0.390	0.867	0.261	0.126	0.439	0.210	0.135
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。APTT:活化部分凝血酶时间;FIB:纤维蛋白原;PT:凝血酶原时间;TT:凝血酶时间。

表 2 两组患者 TEG 参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	R(min)		K(min)		MA(mm)		α 角 (°)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	52	5.15±0.51	5.42±0.49*	1.43±0.29	1.75±0.21*	66.29±4.56	65.61±4.33	67.73±4.81	64.76±3.43*
研究组	52	5.13±0.45	5.69±0.55*	1.48±0.29	2.01±0.25*	66.33±4.89	65.27±4.58	67.93±4.98	62.13±3.45*
t 值		0.212	2.643	0.879	5.742	0.043	0.389	0.208	3.898
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。TEG：血栓弹力图；R：凝血反应时间；K：凝固时间； α 角：凝固角；MA：最大振幅。

表 3 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	TNF- α		IL-6		IL-1 β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	52	36.72±4.89	33.45±2.67*	24.11±3.94	16.74±2.87*	54.89±5.76	47.19±4.18*
研究组	52	36.83±3.81	27.16±3.54*	24.56±3.58	12.77±2.61*	55.56±5.89	40.39±6.73*
t 值		0.128	10.230	0.610	7.380	0.586	6.189
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。TNF- α ：肿瘤坏死因子- α ；IL-6：白细胞介素-6；IL-1 β ：白细胞介素-1 β 。

表 4 两组患者疼痛与血栓性疾病发生情况比较

组别	例数	肺栓塞 [例 (%)]	下肢深静脉血栓 [例 (%)]	血栓性疾病总发生 [例 (%)]	VAS($\bar{x} \pm s$, 分)	
					治疗前	治疗后
参照组	52	2(3.85)	4(7.69)	6(11.54)	6.72±1.89	4.45±0.67*
研究组	52	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	6.83±1.81	3.16±0.54*
χ^2/t 值		0.510	2.340	4.422	0.303	10.810
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。VAS：视觉模拟疼痛量表。

发生，但手术创伤较大且术后患者长期制动，导致下肢深静脉血栓发病率升高，且下肢深静脉血栓的发生可导致患者发生肢体功能障碍，甚至并发肺栓塞，严重者可导致患者死亡，对患者的生命安全造成了威胁，因此探究术后有效的抗凝治疗方案为全髋关节置换术后干预的主要研究方向。临床研究显示，全髋关节置换术后患者血液本身呈高凝状态、血流速度缓慢及血管壁大量受损为下肢深静脉血栓形成的重要因素^[6]。低分子肝素钙是近年来应用较多的预防下肢深静脉血栓的药物，其可与抗凝血酶Ⅲ结合，灭活凝血因子，从而达到降低选择性抗凝血因子活性的目的；另外，该药物的分子质量小，不会被血小板Ⅳ因子中和，可使抗纤溶和抗凝作用增强，减少出血的发生风险，但采用该药物治疗需多次反复注射，患者用药依从性较低，且大量使用该药物可导致患者肾功能受损^[7]。

利伐沙班主要通过对凝血因子 Xa 进行抑制，进而阻断内源性和外源性凝血途径，通过剂量-依赖方式使 APTT、PT 延长，其并不抑制活化因子Ⅱ活性，对血小板影响较小；同时利伐沙班属于口服药物，在治疗期间无需对凝血功能进行监测，与低分子肝素钙相比使用更方便^[8]。本研究中，治疗后两组患者 APTT、PT、TT 均显著延长，血浆 FIB 水平显著降低，但组间比较，差异均无统计学意义，表明利伐沙班可预防全髋关节置换术后患者下肢深静脉血

栓的形成。

相关研究表明，术前监测 TEG 参数，可早期预测下肢深静脉血栓的发生^[9]。TEG 参数中 R 值可反映从凝血系统启动至纤维蛋白凝块形成的所用时间；K 值是反映纤维蛋白原功能和水平的主要指标；MA 值可反映血小板聚集功能， α 角可体现血块汇聚的速度，对血液高凝状态具有良好的判断作用^[10]。其中 TEG 参数中的 R、K 值缩短， α 角、MA 值增大表明血液呈高凝状态。本研究结果显示，治疗后研究组患者 R、K 值均显著长于参照组， α 角显著小于参照组，表明利伐沙班应用于全髋关节置换术后患者中治疗，可较好地纠正患者血液高凝状态。分析其原因在于，与低分子肝素钙相比，利伐沙班通过选择性作用于 Xa 因子抑制其作用，可较好地抑制血小板聚集，进而抑制纤维蛋白的形成；同时利伐沙班选择性地对 Xa 因子的活性位点进行阻断，且无需辅因子的作用，抑制凝血因子活性作用较强^[11]。

全髋关节置换术后应用抗凝药物的作用在于控制术后血栓性疾病的发生，并促进术后切口愈合，TNF- α 、IL-6、IL-1 β 为常见炎症因子，可在一定程度上反映全髋关节置换术后血管壁受损程度，其水平升高提示切口损伤，重建更为困难^[12]。本研究结果显示，治疗期间研究组患者血栓性疾病发生率显著低于参照组，治疗后研究组患者血清 TNF- α 、

IL-6、IL-1 β 水平、VAS 评分及血栓性疾病发生率均显著低于参照组,提示相较低分子量肝素钙,利伐沙班可更好地预防全髋关节置换术后患者下肢深静脉血栓、肺栓塞的形成,同时可减轻患者疼痛程度,降低机体炎性因子水平。分析其原因在于,利伐沙班是一种新型口服抗凝药物,具有较好的抗凝效果,可减轻血液高凝状态对切口愈合的影响,同时减轻血管损伤,抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 因子的释放,减轻炎症反应^[13]。

综上,利伐沙班与低分子量肝素钙均可预防全髋关节置换术后患者下肢深静脉血栓的形成,有效抑制血栓形成,与低分子量肝素钙比,利伐沙班可纠正血液高凝状态,抑制炎症反应,减轻患者疼痛,降低血栓性疾病的发生率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 郝明,李文雅.阿司匹林与利伐沙班预防全膝关节置换后下肢深静脉血栓的临床对照研究[J].药物评价研究,2017,40(6): 824-827.
- [2] 白波,周璞,陈国栋,等.髌膝关节置换术后预防下肢深静脉血栓形成的方法及其效果与安全性[J].武警医学,2017,28(10): 1031-1034.
- [3] 甘泉,赵文,马瑞鹏.低分子肝素钙与利伐沙班预防髌膝关节置换术后下肢深静脉血栓的比较研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(16): 1751-1753.
- [4] 邹立学,刘军,鲁厚根,等.不同剂量利伐沙班对老年髌膝关

- 节置换患者凝血功能及下肢深静脉血栓的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(4): 741-744.
- [5] 严广斌.视觉模拟评分法[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(2): 273.
 - [6] 季英,潘利智,柳亚男,等.高龄股骨颈骨折人工股骨头置换术后利伐沙班预防深静脉血栓的临床观察[J].中华创伤杂志,2018,34(2): 164-168.
 - [7] 王龙刚.低分子肝素钙对股骨粗隆间骨折患者术后下肢深静脉血栓风险的影响[J].中国药物与临床,2020,20(24): 4119-4121.
 - [8] 郭跃进,曹博.利伐沙班联合疏通预防TKR术后DVT的成本/效果比研究[J].西南国防医药,2018,28(8): 756-758.
 - [9] 柯宗明.TEG联合D-D评估骨科术后深静脉血栓的应用价值[J].西南国防医药,2016,26(3): 270-272.
 - [10] 简长春,陈宇,陈诚,等.血栓弹力图评价关节置换后低分子肝素和利伐沙班的抗凝效果[J].中国组织工程研究,2019,23(4): 499-504.
 - [11] 韩杰,斯焱,张鹏,等.氨甲环酸联合利伐沙班用于老年人工全髋关节置换术患者的有效性和安全性分析[J].中国医药,2020,15(12): 1935-1938.
 - [12] 张东方,郑稼.氨甲环酸对股骨头坏死全髋关节置换术后血栓形成及炎症状况的影响[J].实用临床医药杂志,2019,23(6): 100-102,106.
 - [13] 徐宁,赵怡.利伐沙班在老年全膝关节置换术后预防下肢深静脉血栓的效果[J].中华老年多器官疾病杂志,2020,19(9): 686-689.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《现代医学与健康研究电子杂志》专题栏目约稿通知

为了更好地服务读者,加强各个学科的学术交流,2022年《现代医学与健康研究电子杂志》继续开设专题栏目,内容包括该专题所涉及领域或学科的临床研究论著,以及对学科研究现状、进展的综述等,请登录本刊网站(<http://xdyx.ijournals.cn>)查询来稿要求。我们会在杂志上提前预告部分重点专题,希望各学科的专家、学者以及相关的研究人员踊跃投稿,我们将优先安排(特别提示:专题的刊出不影响其他来稿的出版)。期待各个专题相关领域的同行能在此分享研究心得,共同促进我国医学学术繁荣。

《现代医学与健康研究电子杂志》2022 年部分重点专题

- | | | |
|--------------|---------------|---------------|
| 第 1 期 骨伤科专题 | 第 6 期 检验医学专题 | 第 11 期 眼科专题 |
| 第 2 期 医工结合专题 | 第 7 期 妇科专题 | 第 12 期 皮肤病专题 |
| 第 3 期 牙科专题 | 第 8 期 肺病专题 | 第 13 期 肛肠疾病专题 |
| 第 4 期 肝胆疾病专题 | 第 9 期 甲状腺疾病专题 | 第 14 期 肾脏病专题 |
| 第 5 期 产科专题 | 第 10 期 脑卒中专题 | 第 15 期 心脏疾病专题 |