

利伐沙班对髌膝关节置换术患者术后深静脉血栓的预防效果分析

顾云霄, 丁明, 张嘉骏

(无锡市惠山区第三人民医院骨科, 江苏 无锡 214183)

【摘要】目的 探讨利伐沙班对髌膝关节置换术患者术后失血情况、凝血功能、炎症因子、深静脉血栓及并发症发生情况的影响。

方法 选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月无锡市惠山区第三人民医院收治的 60 例行髌膝关节置换术的患者, 以随机数字表法分为对照组 (30 例) 与观察组 (30 例)。对照组患者术后给予低分子肝素钙注射液治疗, 观察组患者术后给予利伐沙班治疗, 两组患者均治疗 15 d 并随访 2 个月。比较两组患者术中失血量、术后引流量, 治疗前与治疗 15 d 后的凝血功能、炎症因子水平, 以及随访期间的深静脉血栓和并发症发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗 15 d 后两组患者血清降钙素原 (PCT)、C-反应蛋白 (CRP) 水平均显著降低, 且与对照组比, 观察组患者血清 PCT、CRP 水平降低幅度更大 (均 $P < 0.05$); 治疗 15 d 后两组患者白细胞计数 (WBC) 水平均降低 (均 $P < 0.05$), 但两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者术中失血量与术后引流量比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 两组患者治疗前后组内、组间活化部分凝血活酶时间 (APTT)、组织型纤溶酶原激活剂抗原 (tPA-Ag)、血小板计数 (PLT)、凝血酶原时间 (PT) 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 观察组患者随访期间的深静脉血栓发生率及并发症总发生率分别为 0.00%、3.33%, 低于对照组的 13.33%、20.00%, 但差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 利伐沙班与低分子肝素用于髌膝关节置换术患者, 在改善凝血功能, 降低术后深静脉血栓及并发症发生率方面效果相当, 但利伐沙班更利于降低患者术后炎症反应。

【关键词】 髌膝关节置换术; 利伐沙班; 低分子肝素; 深静脉血栓

【中图分类号】 R687.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.11.0058.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.11.020

髌膝关节置换术是临床治疗骨性关节炎、骨无菌性坏死、髌部骨折、骨肿瘤等骨疾病的常用手段, 关节置换能够有效帮助患者减轻疼痛、改善关节功能、提高生活质量, 但其创伤较大, 术后需长时间卧床, 容易出现深静脉血栓等并发症, 一旦形成血栓, 患者静脉管腔被阻塞, 容易出现严重下肢肿胀、皮肤溃疡、肺动脉高压等后遗症。当前临床多采用低分子肝素来预防下肢深静脉血栓的形成, 尽管其具备明显的抗凝效果, 但需采用注射给药方式, 疼痛感较强, 且需要的治疗时间偏长, 患者依从性较差^[1]。利伐沙班为口服抗凝药, 其用药方式较为简便, 能够有选择性地对丝氨酸蛋白酶 (Xa) 进行直接抑制, 进而减少凝血酶的产生, 避免形成血栓^[2-3]。本研究旨在探讨利伐沙班应用于髌膝关节置换术的患者对其术后深静脉血栓的预防效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月无锡市惠山区第三人民医院收治的 60 例行髌膝关节置换术的患者, 以随机数字表法分为对照组 (30 例) 与观察组 (30 例)。对照组患者中女性 13 例, 男性 17 例; 年龄 39~76

岁, 平均 (46.95±3.53) 岁; 行全髌关节置换术 19 例, 行全膝关节置换术 11 例。观察组患者中女性 12 例, 男性 18 例; 年龄 40~75 岁, 平均 (47.63±3.46) 岁; 行全髌关节置换术 20 例, 行全膝关节置换术 10 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。诊断标准: 参照《骨科疾病诊疗指南 (第 3 版)》^[4] 中髌膝关节疾病相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 符合髌膝关节置换术指征者; 第一次行髌膝关节置换术者; 对本研究所用药物无禁忌证者等。排除标准: 术前有严重高血压、心脑血管疾病者; 存在免疫功能障碍者; 既往有血液病史或静脉血栓疾病者等。所有患者均已签署知情同意书, 本研究经无锡市惠山区第三人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 手术与治疗方法 两组患者麻醉方法均为联合采用腰麻和硬膜外麻醉, 其中全髌关节置换术选取侧卧位, 作后外侧纵向切口; 全膝关节置换术选取仰卧位, 作前正中纵向切口, 并经由髌骨内侧入路, 手术所使用的假体均为北京威高亚华人工关节开发有限公司生产。所有患者术后均结合自身恢复情况, 定期进行按摩、翻身, 以及被动或主动下肢活动, 如适当进行伸直腿、下肢屈曲等常规康复训练。术后 12 h 给予对照组患者低分子肝素钙注射液 (河北常山生化药

作者简介: 顾云霄, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 骨科。

业股份有限公司, 国药准字 H20063910, 规格: 0.4 mL/支) 治疗, 通过皮下注射方式给药, 0.4 mL/次, 1次/d。给予观察组患者利伐沙班片(正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20193225, 规格: 10 mg/片) 治疗, 通过口服方式给药, 10 mg/次, 1次/d。两组均连续治疗 15 d, 并随访 2 个月。

1.3 观察指标 ①术中失血量、术后引流量。分别于术前与术后 5 d 采集两组患者晨起空腹肘静脉血 3 mL, 采用血液流变仪(淄博恒拓分析仪器有限公司, 鲁械注准 20192220903, 型号: HT-100A) 检测两组患者红细胞比容水平。总失血量=(术后红细胞比容-术前红细胞比容)/术前红细胞比容×术前血容量, 术前血容量= $k_1 \times \text{身高}^3 (\text{m}^3) + k_2 \times \text{体质量} (\text{kg}) + k_3$ (男性患者 $k_1=0.367, k_2=0.032, k_3=0.604$; 女性患者 $k_1=0.356, k_2=0.033, k_3=0.183$); 显性失血量=吸引瓶内液体量+纱布、手术单净增重-术中冲洗液用量; 隐性失血量=总失血量-显性失血量。②凝血功能。分别于治疗前、治疗 15 d 后采集两组患者晨起空腹静脉血 5 mL, 一部分血样置于抗凝管中, 以 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血浆, 使用血凝分析仪(江苏英诺华医疗技术有限公司, 苏械注准 20152220738, 型号: CL-2 000) 检测两组患者活化部分凝血活酶时间 (APTT)、组织型纤溶酶原激活剂抗原 (tPA-Ag)、凝血酶原时间 (PT); 另一部分血样采用全自动血细胞分析仪(深圳市理邦实验生物电子有限公司, 粤械注准 20172220317, 型号: DS-500C) 检测血小板计数 (PLT)。③炎症因子水平。血样采集方法同②, 一部分采用全自动血细胞分析仪测定白细胞计数 (WBC); 剩余血样血清制备方法同②, 采用全自动生化分析仪(罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH, 国械注进 20172222343, 型号: cobas 8000 c 701) 通过电化学发光法测定降钙素原 (PCT); 采用免疫荧光分析仪(厦门宝太生物科技有限公司, 闽械注准 20142220029, 型号: BIOT-YG-I) 通过免疫荧光干式定量法测定血清 C-反应蛋白 (CRP)。④深静脉血栓发生率及并发症发生情况。采用多普勒超声诊断下肢深静脉血栓, 比较两组患者胃部不适、皮下血肿、皮下瘀斑、牙龈出血等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计量资料包括术中出血量、术后引流量、凝血功能指标及

炎症因子, 计数资料包括深静脉血栓发生率与并发症发生情况, 以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中失血量、术后引流量比较 两组患者显性失血量、隐性失血量、总失血量及术后引流量比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者术中失血量、术后引流量比较 (mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术中失血量			术后引流量
		总失血量	显性失血量	隐性失血量	
对照组	30	1 306.74 ± 44.56	911.43 ± 13.25	398.41 ± 11.45	176.82 ± 13.21
观察组	30	1 310.83 ± 43.28	909.65 ± 14.45	404.54 ± 12.37	175.84 ± 14.35
t 值		0.361	0.497	1.992	0.275
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者凝血功能比较 两组患者治疗前后组间、组内 APTT、tPA-Ag、PLT、PT 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者炎症因子水平比较 与治疗前比, 治疗 15 d 后两组患者血清 PCT、CRP 及 WBC 水平均显著降低, 且与对照组比, 观察组患者血清 PCT、CRP 水平降低幅度更大, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 但两组间治疗 15 d 后 WBC 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者深静脉血栓发生率及并发症发生情况比较 观察组患者随访期间的深静脉血栓发生率及并发症总发生率均低于对照组, 但差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

接受髌膝关节置换术的患者在围手术期需要持续卧床休息, 制动时间较长, 易发生下肢深静脉血栓, 一旦血栓脱落还容易危及患者的心肺功能, 威胁其生命安全, 因此髌膝关节置换术后积极进行抗凝处理、预防血栓形成是临床治疗的重点^[5]。低分子肝素通过抗血小板凝集, 抑制活凝血酶形成并以此达到抗凝的作用, 但长期应用低分子肝素容易导致患者并发血小板减少症^[6]。

利伐沙班属于 Xa 分子抑制剂, 药物进入患者体内后能

表 2 两组患者凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APTT(s)		tPA-Ag(mg/L)		PLT($\times 10^9/L$)		PT(s)	
		治疗前	治疗 15 d 后	治疗前	治疗 15 d 后	治疗前	治疗 15 d 后	治疗前	治疗 15 d 后
对照组	30	27.35 ± 1.32	27.61 ± 1.25	17.54 ± 5.21	17.64 ± 4.68	215.53 ± 23.22	214.35 ± 24.01	12.37 ± 1.21	12.23 ± 1.18
观察组	30	27.56 ± 1.27	27.56 ± 1.34	18.23 ± 5.13	18.14 ± 5.02	216.45 ± 22.31	215.01 ± 23.51	12.45 ± 1.30	12.34 ± 1.23
t 值		0.628	0.149	0.517	0.399	0.156	0.108	0.247	0.353
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: APTT: 活化部分凝血活酶时间; tPA-Ag: 组织型纤溶酶原激活剂抗原; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间。

表3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT($\mu\text{g/L}$)		CRP(mg/L)		WBC($\times 10^9/\text{L}$)	
		治疗前	治疗15 d后	治疗前	治疗15 d后	治疗前	治疗15 d后
对照组	30	0.38 \pm 0.05	0.23 \pm 0.02*	63.12 \pm 8.53	22.87 \pm 3.65*	11.65 \pm 1.34	7.23 \pm 0.15*
观察组	30	0.40 \pm 0.04	0.15 \pm 0.01*	62.34 \pm 7.98	19.85 \pm 2.16*	11.02 \pm 1.21	7.18 \pm 0.13*
t值		1.711	19.596	0.366	3.900	1.911	1.380
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。PCT: 降钙素原; CRP: C-反应蛋白; WBC: 白细胞计数。

表4 两组患者深静脉血栓发生率及并发症发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	深静脉血栓	并发症				总发生
			胃部不适	皮下血肿	皮下瘀斑	牙龈出血	
对照组	30	4(13.33)	0(0.00)	3(10.00)	2(6.67)	1(3.33)	6(20.00)
观察组	30	0(0.00)	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)
χ^2 值		2.411					2.588
P值		>0.05					>0.05

能够有效抑制 Xa 因子的形成与释放, 进而实现抗凝效果; 同时还具备生物利用度较高、作用时间较长等特点, 口服的给药方式更加方便, 减少患者疼痛不适, 提高患者用药依从性, 更加符合骨科大手术后的长期抗凝需求^[7]。本研究结果显示, 两组患者总失血量、显性失血量、隐性失血量及术后引流量比较, 差异均无统计学意义, 两组患者治疗前后组间、组内的 APTT、tPA-Ag、PLT、PT 水平比较, 差异均无统计学意义, 提示低分子肝素与利伐沙班在改善机体凝血功能与降低失血量方面无明显差异。

炎症反应与深静脉血栓的形成密切相关, 促炎因子可以抑制纤溶过程, 触发深静脉血栓的形成。其中 PCT、CRP、WBC 均在促进血栓形成、增加深静脉血栓形成风险中发挥重要作用。低分子肝素是通过特异性阻断凝血活性因子 Xa, 从而一定程度上抑制炎症因子的释放, 起到抗炎效果; 而利伐沙班是通过抑制内皮素-1 和碱性成纤维细胞生长因子 mRNA 表达, 拮抗氧自由基的产生, 进而起到直接的抗炎效果^[8]。本研究结果显示, 治疗 15 d 后观察患者 PCT、CRP、WBC 水平均显著低于对照组, 提示利伐沙班能够降低炎症因子水平, 改善患者机体血流状况。使用抗凝药物预防深静脉血栓的同时, 有可能增加患者出血的风险, 产生一系列术后并发症^[9]。利伐沙班能够在不影响其他凝血因子的前提下, 直击病灶, 抑制血栓形成, 作用环节较少, 患者在用药期间没有过多的饮食或药物禁忌, 且给药剂量较为固定, 不需要频繁进行抽血检验, 并发症发生风险较低。本研究中, 观察组患者随访期间的深静脉血栓发生率及并发症总发生率均低于对照组, 但差异均无统计学意义, 该结果与李鑫等^[10]研究结果较为一致, 表明对

髌膝关节置换术后患者采用利伐沙班治疗, 可在一定程度上减少术后深静脉血栓及并发症的发生, 具有较好的预防深静脉血栓效果, 安全性良好。

综上, 利伐沙班与低分子肝素用于髌膝关节置换术患者, 在改善凝血功能, 降低术后深静脉血栓及并发症发生率方面效果相当, 但利伐沙班更利于降低患者术后炎症反应, 可在临床推广应用。

参考文献

- [1] 莫华贵, 黄远翘, 罗裕强, 等. 阿司匹林低分子肝素钠利伐沙班预防膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成研究 [J]. 河北医学, 2020, 26(4): 533-537.
- [2] 巫美红, 彭芸, 陈志进. 利伐沙班预防髌膝关节置换术后深静脉血栓形成疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(2): 149-151.
- [3] 王大城, 郭汉明, 黄杰华. 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]. 海南医学, 2017, 28(5): 752-754.
- [4] 陈安民, 李锋. 骨科疾病诊疗指南 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2013: 42-48.
- [5] 苏其朱, 陈仕雄, 孟志斌. 髌关节置换术后下肢深静脉血栓形成的危险因素分析 [J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(5): 66-69.
- [6] 王声祥, 任艳平, 李楠, 等. 阿哌沙班、利伐沙班、达比加群酯、依诺肝素预防髌膝关节置换术后静脉血栓形成的成本-效果分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(2): 208-212.
- [7] 严文琪, 王凯, 马显志, 等. 利伐沙班药物预防 HAPC 患者全髌、膝关节置换术后深静脉血栓形成的疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(2): 294-297.
- [8] 孙伟文, 杜新辉, 邱忠鹏, 等. 利伐沙班和低分子肝素在下肢骨折中预防下肢深静脉血栓形成的安全性及疗效 [J]. 临床骨科杂志, 2021, 24(6): 818-821.
- [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): 75-77.
- [10] 李鑫, 茆玲, 林敏, 等. 利伐沙班与低分子肝素对髌膝关节置换术后下肢深静脉血栓预防的应用评价 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(12): 1565-1568.