

•骨伤科专题

阿司匹林和利伐沙班对髌膝关节置换术后深静脉血栓形成的预防效果研究

张少伟，于祥泓

(京山宏泰骨科医院骨科，湖北 荆门 431800)

【摘要】目的 探讨阿司匹林与利伐沙班对髌膝关节置换术后患者凝血功能指标和下肢静脉血栓 (DVT) 的预防效果。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月京山宏泰骨科医院收治的 150 例髌膝关节置换术后患者，基于随机数字表法分为对照组 (75 例，予以阿司匹林肠溶片治疗) 和观察组 (75 例，予以利伐沙班治疗)。两组患者均连续用药 15 d。比较两组患者术前和术后 3 d 凝血功能指标，术前和术后 7 d 患侧静脉血流速度，术后 1、5、10 d 疼痛程度，以及术后 1 个月下肢 DVT 发生率。**结果** 与术前比，术后 3 d 对照组纤维蛋白原 (FIB) 升高，且明显高于观察组，两组患者 D-二聚体 (D-D) 均升高，但观察组低于对照组 (均 $P<0.05$)，术前和术后 3 d 两组患者部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT) 组内和组间比较，差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)；与术前比，术后 7 d 两组患者患肢股深静脉和浅静脉平均血流速度均降低，但观察组均高于对照组 (均 $P<0.05$)；与术后 1 d 相比，两组患者术后 5、10 d 的视觉模拟量表 (VAS) 疼痛评分均下降，且对照组术后 5、10 d 的 VAS 疼痛评分均较同时刻观察组更低 (均 $P<0.05$)；与对照组比，观察组下肢 DVT 发生率更低 ($P<0.05$)。**结论** 相较于阿司匹林，髌膝关节置换术后应用利伐沙班对下肢 DVT 预防效果更优，其抗凝作用强，可降低 D-D 水平，而阿司匹林术后镇痛效果更为显著，实际应用中需根据患者具体情况决定选用何种药物。

【关键词】 阿司匹林；利伐沙班；髌膝关节置换术；深静脉血栓；凝血功能

【中图分类号】 R687.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.07.0008.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.003

髌膝关节置换术因其手术创口面积较大，破坏了正常血液循环环境，导致循环血流凝滞缓慢，易造成高凝状态，加之患者短时间内无法正常活动，长时间卧床易出现术后深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT)。阿司匹林与利伐沙班为临床 DVT 预防的常用抗凝药物。阿司匹林可以通过抑制血小板凝集和激活，减少血小板聚集和血栓形成，且具有一定抗炎作用，可以减轻手术后炎症反应和血管内膜损伤，减少 DVT 风险，但用药后可能会出现机体血小板减少、脑出血等情况，且长期用药可造成胃黏膜刺激，引发消化系统不适^[1]。新型抗凝药物利伐沙班可通过对 Xa 凝血因子的直接抑制作用，而阻断凝血联级反应，抗凝作用快速，且抗凝作用可逆，出血概率小，无需常规监测，剂量固定，故在髌膝关节置换术后治疗中具有一定优势^[2]。基于此，本研究旨在分析阿司匹林和利伐沙班对髌膝关节置换术后 DVT 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 1 月至 2022 年 12 月京山宏泰骨科医院收治的 150 例髌膝关节置换术患者，基

于随机数字表法分为对照组和观察组。对照组 (75 例) 中男患者 28 例，女患者 47 例；年龄 60~82 岁，平均 (71.52 ± 9.87) 岁；BMI $20.63\sim 26.44\text{ kg/m}^2$ ，平均 $(23.59\pm 1.05)\text{ kg/m}^2$ ；人工全髌关节置换术 49 例，全膝关节置换术 26 例。观察组 (75 例) 中男患者 25 例，女患者 50 例；年龄 60~80 岁，平均 (70.32 ± 9.58) 岁；BMI $21.41\sim 26.58\text{ kg/m}^2$ ，平均 $(23.67\pm 1.39)\text{ kg/m}^2$ ；人工全髌关节置换术 50 例，全膝关节置换术 25 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。纳入标准：(1)符合《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[3] 中需进行静脉血栓预防的诊断标准；(2)符合髌膝关节置换术手术指征；(3)术前未使用过任何抗凝药物；(4)术前经多普勒超声检查下肢 DVT 阴性；(5)初次行髌膝关节置换术。排除标准：(1)重要器官 (主要指心、肝、肾) 器质性障碍；(2)术前凝血功能障碍，血小板计数异常；(3)心理障碍及严重精神疾病；(4)血液性病史、静脉栓塞性病史；(5)对本研究抗凝药物用药有禁忌证；(6)合并严重免疫功能障碍。本次研究符合《赫尔辛基宣言》中的相关要求，患者均签署知情同意书。

作者简介：张少伟，大学专科，主治医师，研究方向：关节骨病的临床治疗。

1.2 治疗方法 对照组患者于术后 12 h 用药, 予以阿司匹林肠溶片 (石药集团欧意药业有限公司, 国药准字 H13023636, 规格: 50 mg/片) 治疗, 空腹口服用药, 餐前 1 h 后或餐后 2 h 用适量水整片送服, 频次 1 次/d, 剂量 100 mg/次, 连续用药 15 d。观察组患者于术后 12 h 用药, 予以利伐沙班片 (江苏天士力帝益药业有限公司, 国药准字 H20233999, 规格: 20 mg/片) 治疗, 口服用药, 可以与食物同服, 也可以单独服用, 用适量水整片送服, 剂量 10 mg/次, 频次 1 次/d, 连续用药 15 d。

1.3 观察指标 (1)凝血功能指标: 于术前、术后 3 d 取患者静脉血 5 mL, 利用全自动凝血分析仪 (日本希森美康株式会社, 型号:CA1500) 检测凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB) 水平, 利用酶联免疫吸附法测定 D-二聚体 (D-D) 水平。(2)患肢静脉血流速度: 于术前、术后 7 d 利用彩色多普勒超声诊断仪 (美国通用电气公司, 型号:Voluson E6) 检测患侧股深静脉、浅静脉平均血流速度。(3)术后疼痛程度: 采取视觉模拟量表 (VAS) 疼痛评分^[4]评估术后 1、5、10 d 的疼痛程度, 总计 10 分, 所得分值越低代表疼痛改善越好。(4)下肢 DVT 发生情况: 术后进行为期 1 个月随访, 观察 1 个月内下肢 DVT 发生情况, 通过彩色多普勒超声诊断仪检查, 判定标准: 血管内发现小团块, 血管横断面狭窄^[5]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料均使用 S-W 法检验证实服从正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 术前术后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者凝血功能指标比较 与术前比, 术后 3 d 对照组 FIB 升高, 且明显高于观察组; 两组患者 D-D 均升高, 但观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 术前和术后 3 d 两组患者 APTT、PT 组内和组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者患肢静脉血流速度比较 与术前比, 术后 7 d 两组患者患肢股深静脉和浅静脉平均血流速度均

降低, 但观察组均高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者患肢静脉血流速度比较 (cm/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	深静脉平均血流速度		浅静脉平均血流速度	
		术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
对照组	75	18.58±2.41	15.22±2.73*	16.08±1.84	13.09±2.61*
观察组	75	18.66±2.39	16.27±3.25*	16.28±1.54	14.29±2.74*
t 值		0.204	2.142	0.722	2.746
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者术后疼痛程度比较 与术后 1 d 相比, 两组术后 5、10 d 的 VAS 评分均下降, 且对照组术后 5、10 d 的 VAS 评分均较同时刻观察组更低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者术后疼痛程度比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术后 1 d	术后 5 d	术后 10 d
对照组	75	7.25±0.58	6.22±0.52 [#]	3.41±1.02 ^{#△}
观察组	75	7.18±0.63	6.84±0.69 [#]	5.52±1.22 ^{#△}
t 值		0.708	6.215	11.491
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

注: 与术后 1 d 比, [#] $P < 0.05$; 与术后 5 d 比, [△] $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者下肢 DVT 发生情况比较 对照组术后发生下肢 DVT 8 例, 发生率为 10.67%, 观察组术后发生下肢 DVT 2 例, 发生率为 2.67%; 与对照组比, 观察组下肢 DVT 发生率更低, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.857$, $P < 0.05$)。

3 讨论

髌膝关节置换术创伤较大, 手术过程中血管壁损伤, 术中麻醉药物和部分镇痛药物的使用会影响血管张力和血流速度, 术后炎症反应等容易激活血小板和凝血因子 XII, 促进凝血过程, 导致下肢静脉管内血循环凝滞缓慢并引发静脉管堵塞, 再加上患者术后需卧床休息, 导致下肢肌肉的功能减弱, 影响了静脉血流的回流, 更容易导致术后下肢 DVT 的发生。DVT 病情较轻者, 可导致患者肢体肿胀、疼痛, 影响肢体活动, 严重时可造成静脉瓣膜功能不全、

表 1 两组患者凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APTT(s)		PT(s)		FIB(g/L)		D-D(μ g/mL)	
		术前	术后 3 d	术前	术后 3 d	术前	术后 3 d	术前	术后 3 d
对照组	75	30.25±4.62	30.24±4.75	12.17±0.52	12.21±1.47	3.38±0.36	4.83±1.22*	0.36±0.08	0.95±0.26*
观察组	75	30.87±6.58	30.85±3.69	12.14±0.68	12.19±1.36	3.43±0.43	3.45±1.14	0.35±0.07	0.67±0.21*
t 值		0.668	0.878	0.304	0.086	0.772	7.158	0.815	7.255
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比, * $P < 0.05$ 。APTT: 部分凝血活酶时间; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; D-D: D-二聚体。

肺栓塞等并发症,危及患者生命。因此,对于髌膝关节置换术患者,有效防治术后下肢 DVT 的形成成为临床研究的重点。

对于髌膝关节置换术后预防措施多实施基础预防、物理预防、药物预防等,其中应用最普遍、效果良好的是药物预防,阿司匹林、利伐沙班是临床抗凝药物治疗中的 2 种常用类型。阿司匹林是一种非甾体类抗炎药,主要通过抑制血小板聚集和血小板活动,减少血小板黏附和聚集在血管内膜上,从而减少血栓形成的发生风险,但在长期预防用药过程中,需注意胃肠道刺激、出血等不良反应,需要密切观察全身有无异常出血现象,存在一定的用药风险^[6]。

利伐沙班是一种新一代的口服抗凝药物,无需抗凝血酶Ⅲ参与,可直接对游离、结合的 Xa 因子产生抑制作用,将形成血栓的内源性、外源性凝血途径加以阻断来抑制凝血酶的生成,从而最终抑制血栓的形成;此药物通过口服途径能迅速起效,起到抑制凝血酶产生和血栓形成的作用,对纤维蛋白原和凝血酶水解纤维蛋白有效抑制,降低凝血酶激活因子活性,降解纤维蛋白凝块和血液循环中的纤维蛋白原、凝血因子Ⅷ、V,实现一定的溶栓效果^[7]。利伐沙班在用药 2~4 h 即可实现血药浓度高峰,其具有较高的生物利用度,可达到 80%,半衰期长达 7~11 h,33%由肾脏排泄,在用药时无需根据患者年龄、体质量、性别等更改剂量,大幅降低出血的风险,且无需检测凝血功能,故患者耐受度及用药依从性更好^[8]。PT 是筛选外源性凝血系统的重要指标,APTT 是筛选内源性凝血系统的重要指标。PT、APTT 时间缩短表示血液处于高凝状态,是反映血栓形成的敏感标志。FIB 是指血浆中含量最高的凝血因子 I,直接参与凝血的过程,同时通过介导血小板聚集来影响血液黏稠度,其升高可以反映血栓的形成;D-D 是交联蛋白特异性降解产物,其水平高低可以反映机体凝血和纤溶系统的激活,该指标能反映血栓形成后的溶栓活性,在下肢 DVT 诊疗中发挥显著作用^[9]。本研究中,与术前比,术后 3 d 对照组 FIB 升高,且明显高于观察组,两组患者 D-D 均升高,但观察组低于对照组;与术前比,术后 7 d 两组患者患肢股深静脉和浅静脉平均血流速度均降低,但观察组均高于对照组;与对照组比,观察组下肢 DVT 发生率更低。上述结果提示在髌膝关节置换术后利伐沙班与阿司匹林均可起到良好的抗凝作用,可改善术后血液状态,相比而言,应用利伐沙班对髌膝关节置换术后下肢 DVT 预防效果更好,这与该药物抗凝效果强有关,可对凝血酶选择性抑制,降低凝血酶含量,抑制凝血系统,从而降低血液黏度,促进血液流动,促进术后患肢血流速度的恢复^[10]。

本研究中,对照组术后 5、10 d 的 VAS 疼痛评分均较观察组低,表明阿司匹林可更有效缓解患者术后疼痛。分析其原因为,利伐沙班通过对血栓形成的抑制作用和对血栓溶解的促进作用,改善下肢血液循环,以缓解患肢疼痛症状,但无直接镇痛作用。阿司匹林不仅通过抑制血小板聚集发挥抗栓作用,同时具有镇痛和抗炎作用,可以通过抑制环氧化酶 1 和环氧化酶 2 活性,抑制前列腺素合成,抑制炎症介质的形成,减轻术后炎症反应,进一步减轻术后疼痛,同时减少疼痛引起的身体不适和活动受限,有助于促进术后早期康复^[11]。

综上,相较于阿司匹林,髌膝关节置换术后应用利伐他班对下肢 DVT 预防效果更优,其抗凝作用强,可降低 D-D 水平,而阿司匹林在一定程度上可缓解术后疼痛,实际应用中需根据患者具体情况决定选用何种药物。

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] 霍玉龙,朱砂.阿司匹林、低相对分子质量肝素钠、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].血栓与止血学,2020,26(6):1004-1005.
- [3] 中华医学会骨科学分会.中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J].中华骨科杂志,2016,36(2):65-71.
- [4] 孙兵,车晓明.视觉模拟评分法(VAS)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):645.
- [5] 李晓强,张福先,王深明.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J/CD].中国血管外科杂志(电子版),2017,9(4):250-257.
- [6] 高瑞.阿司匹林、低分子肝素钠与利伐沙班预防膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的效果比较[J].临床医学,2021,41(4):83-85.
- [7] 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.
- [8] 宋江涛,陈嘉联.低分子肝素与利伐沙班预防脊柱外科术后下肢深静脉血栓比较[J].安徽医药,2020,24(12):2519-2522.
- [9] 王俊秀,朱志萍,田坤.气压疗法联合利伐沙班在围绝经期骨科相关手术后患者下肢深静脉血栓中的疗效观察[J].中国妇幼保健,2023,38(20):4039-4042.
- [10] 宋太华.髌膝关节置换术后应用利伐沙班和阿司匹林预防深静脉血栓中的效果对比[J].医药论坛杂志,2023,44(4):60-64.
- [11] 郑刚.阿司匹林对多种疾病作用效果的证据更新和解读[J].世界临床药物,2020,41(1):21-24.