

利伐沙班预防骨科下肢大型手术后深静脉血栓的效果分析

徐长科, 吴智辉

商丘市第一人民医院骨科, 河南 商丘 476100

摘要: **目的** 探讨利伐沙班预防骨科下肢大型手术后深静脉血栓(DVT)的效果。**方法** 选取80例下肢进行大型手术的患者,随机分为两组,对照组(39例)sc依诺肝素钠注射液,观察组(41例)口服利伐沙班。观察并记录两组患者血液动力学指标、DVT诊断指标、随访1个月期间并发症发生情况,评价利伐沙班预防骨科下肢大型手术后DVT的效果。**结果** 术前,两组血小板计数、血红蛋白、血浆凝血酶原时间(PT)值相比,差异无统计学意义。与术前相比,术后3d两组血小板计数、血红蛋白没有明显改变,PT值显著增加($P < 0.05$)。两组间血小板计数、血红蛋白相比,差异无统计学意义,但观察组PT值显著高于对照组($P < 0.05$);术后1h,两组D-二聚体(D-dimer)、同型半胱氨酸(Hcy)和超敏-C反应蛋白(hs-CRP)值相比,差异无统计学意义。与术后1h相比,术后3d两组D-dimer、Hcy、hs-CRP值均明显下降且观察组上述指标均低于对照组($P < 0.05$);术后随访1个月,虽然两组各类并发症发生率相比,差异无统计学意义,但对照组在DVT、继发出血并发症发生率上高于观察组。**结论** 利伐沙班对DVT形成具有较好的预防效果,适用于骨科下肢大型手术后的抗凝治疗,值得临床推广使用。

关键词: 利伐沙班; 深静脉血栓; 骨科下肢大手术; 血小板; 血红蛋白; D-二聚体; 同型半胱氨酸; 超敏-C反应蛋白

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)03-0369-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.016

Effect of rivaroxaban in preventing deep venous thrombosis after large orthopedic operation of lower extremity

XU Chang-ke, WU Zhi-hui

Department of Orthopedics, First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China

Abstract: Objective To discuss the effect of rivaroxaban in preventing deep venous thrombosis after large orthopedic operation of lower extremity. **Methods** Totally 80 patients after lower extremity of large orthopedic operation were selected, they were divided into two groups randomly. The patients in control group (39 cases) were sc injected with enoxaparin through. The patients in observation group (41 cases) were given rivaroxaban orally. The effect of rivaroxaban in preventing deep venous thrombosis after large orthopedic operation of lower extremity were evaluated by hemodynamic indexes, diagnosis index, and complications during 1 months follow-up. **Results** Before operation, there was no statistical significance on platelet, hemoglobin, and PT values between two groups. Compared with the value before operation, the value of platelet and hemoglobin had no significantly change after 3 d of operation. But the PT was increased ($P < 0.05$). After 3 d of operation, there was no statistical significance on platelet and hemoglobin between two groups. But the PT value of observation was higher than that of control group ($P < 0.05$). After 1 h of operation, there was no statistical significance on D-dimer, Hcy, and hs-CRP between two groups. Compared with the value after 1 h of operation, the values of D-dimer, Hcy, and hs-CRP were decreased significantly ($P < 0.05$). And the indexes of observation group were lower than those of control group ($P < 0.05$). After 1 months of operation, although there was no statistical significance on complications between two groups, the incidence rate of secondary bleeding and DVT of control group was higher than that of the observation group. **Conclusion** The rivaroxaban could prevent DVT well, which is suitable for the anticoagulation therapy after lower extremity of large orthopedic operation with little influence on platelet and hemoglobin. It is worthy of clinical application.

Key words: rivaroxaban; anticoagulation therapy; DVT; large orthopedic operation of lower extremity; platelet; hemoglobin; D-dimer; Hcy; hs-CRP

收稿日期: 2016-10-17

作者简介: 徐长科(1965—),男,河南商丘人,本科,副主任医师,研究方向为骨科临床。

Tel: 13700839635 E-mail: xuchangke_196507@medicinepaper.com.cn

深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 指血液非正常地在深静脉中凝结, 导致静脉管腔狭窄或被阻塞, 使血液回流受阻, 高发于骨科大型手术后, 髋、膝关节手术的患者是 DVT 形成和肺栓塞的高危人群^[1]。临床一般采用注射抗凝药物的方式预防 DVT 形成, 然而骨科术后患者一旦康复出院, 将中断抗凝治疗, 因此选择较为有效的抗凝药物具有重要的临床意义。利伐沙班为一种高选择性抗凝药物, 可直接抑制凝血因子 Xa, 从而达到抗凝目的, 无需凝血酶 III 的参与^[2]。本文回顾性分析了 80 例来商丘市第一人民医院骨科进行下肢大型手术的患者, 以探究利伐沙班预防 DVT 的效果, 为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月骨科髋关节置换术、膝关节置换术及其他下肢大型手术患者 80 例, 入组标准: (1) 术前彩色多普勒超声检查显示双下肢 DVT 阴性; (2) 年龄大于 18 岁; (3) 经本院伦理委员会同意, 术前患者签署书面知情同意书。排除标准: 对利伐沙班或者依诺肝素过敏患者, 妊娠期妇女, 肝肾功能不全、伴有严重高血压和心脑血管疾病患者、有出血倾向和凝血功能障碍患者, 服药期间使用其他可能影响研究结果药物的患者。按随机数字表法分为两组, 对照组 (39 例) sc 依诺肝素, 其中男性 15 例, 女性 24 例, 平均年龄 (52.1±11.6) 岁, 体质指数 (BMI) (26.1±2.2) kg/m²; 观察组 (41 例) po 利伐沙班, 其中男性 16 例, 女性 25 例, 平均年龄 (53.9±12.1) 岁, BMI (25.3±2.6) kg/m²; 两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 给药方法

术后常规抗感染、镇痛治疗, 对照组术前测量患者体质量, 术后 6 h sc 依诺肝素钠注射液 (法国赛诺菲安万特, 规格 0.4 mL:4 000 AxaIU, 批号

45856009) 0.4 mL, 1 次/d, 连续给药 14 d, 对于体重高于 100 kg 或低于 40 kg 的患者进行特殊的临床监测。观察组术后 6 h 开始口服利伐沙班片 (德国拜耳, 规格 10 mg, 批号 130920) 10 mg/次, 1 次/d, 连续给药 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 血液动力学指标 采集患者空腹肘静脉血 4 mL, 装入离心管, 1 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, -80℃ 冷冻待存, 全自动凝血分析仪测量两组患者术前、术后 3 d 的血小板、血红蛋白、血浆凝血酶原时间 (PT) 值。

1.3.2 DVT 诊断指标 对比两组患者术后 1 h、术后 3 d 的 D-二聚体 (D-dimer)、同型半胱氨酸 (Hcy) 和超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP) 值; 全自动凝血分析仪测量 D-dimer、Hcy 值, 酶联免疫法测量 hs-CRP 值; (3) 并发症情况: 术后随访 1 个月, 观察并记录两组患者是否出现继发出血、再次住院、浅表感染及 DVT 等并发症;

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 计数资料以 % 表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血液动力学指标

术前, 两组血小板计数、血红蛋白、PT 值相比, 无统计学差异。与术前相比, 术后 3 d 两组血小板计数、血红蛋白未有明显改变, PT 值增加 ($P < 0.05$)。两组间血小板计数、血红蛋白相比, 也没有统计学差异, 但观察组 PT 值高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 诊断指标对比

术后 1 h, 两组 D-dimer、Hcy、hs-CRP 值相比, 无统计学差异。与术后 1 h 相比, 术后 3 d 两组 D-dimer、Hcy、hs-CRP 值均明显下降且观察组上述指标均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组血液动力学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板计数/($\times 10^{11} \cdot L^{-1}$)		血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)		PT/s	
		术前	术后 3 d	术前	术后 3 d	术前	术后 3 d
对照	39	2.46 ± 0.83	2.41 ± 0.79	146.34 ± 15.67	142.57 ± 14.67	12.21 ± 3.12	15.33 ± 3.71*
观察	41	2.43 ± 0.81	2.26 ± 0.63	148.91 ± 16.23	141.31 ± 11.39	12.71 ± 3.62	17.13 ± 4.04*#

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; # $P < 0.05$ vs control group at same time

表2 两组 DVT 诊断指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on DVT diagnostic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	D-dimer/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		术后 1 h	术后 3 d	术后 1 h	术后 3 d	术后 1 h	术后 3 d
对照	39	474.1 \pm 46.7	341.6 \pm 36.3*	18.5 \pm 1.4	14.2 \pm 1.6*	35.9 \pm 3.7	26.8 \pm 3.6*
观察	41	471.3 \pm 54.3	281.4 \pm 43.7*#	18.6 \pm 1.7	11.2 \pm 1.5*#	35.1 \pm 4.2	21.1 \pm 3.0*#

与同组术后 1 h 比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group after operation for one hour; # $P < 0.05$ vs control group at same time

2.3 并发症对比

术后随访 1 个月, 观察组 1 例 DVT, 2 例继发出血, 3 例再次住院, 1 例浅表感染, 对照组患者 4 例 DVT, 4 例继发出血, 5 例再次住院, 2 例浅表

感染。虽然两组各类并发症发生率相比, 无统计学差异。但观察组在 DVT、继发出血并发症发生率上明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表3 两组并发症对比

Table 3 Comparison on complications between two groups

组别	n/例	DVT		继发出血		再次住院		浅表感染	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	39	4	10.2	4	10.2	3	7.7	2	5.1
观察	41	1	2.4*	2	4.9*	2	4.9	1	2.4

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

DVT 是骨科下肢大型手术后较为常见, 也较为严重的并发症之一。有研究表明, 人工髋关节、膝关节置换术患者在未经抗凝治疗情况下, DVT 发生率高达 40%~45%^[3]。该类患者继发出血、再入院以及病死率较无静脉血栓患者增高^[4]。与此同时, DVT 延迟了患者的康复, 增加了患者住院时间及经济负担, 浪费了大量医疗资源。DVT 的发生与静脉血流减慢、血液高凝状态和血管内皮损伤 3 种因素相关, 骨科大手术后患者需长期卧床休息, 下肢活动明显减少, 再加上该类患者多为高龄患者, 常合并有其他器质性病变, 血液处于高凝状态, 术后并发下肢 DVT 的风险较大^[5]。因此, 有效降低术后 DVT 发生风险, 既能提高预后效果, 又能缩短患者住院时间。

骨科下肢大手术后, 一般要给予抗凝治疗以防止 DVT 的形成。其中, 注射抗凝药物是预防 DVT 最普遍、效果最佳的措施^[6]。目前骨科大手术后常用的抗凝药包括低分子肝素、华法林、阿司匹林等, 上述抗凝药物的抗凝效果在临床上已得到肯定, 但这些药物仍存在各自的缺陷。利伐沙班是一种直接凝血因子 Xa 抑制剂, 可口服, 起效迅速, 口服或

者静脉注射 2~4 h 后可达药物有效浓度, 能中断凝血过程中的内源性和外源性途径, 抑制凝血酶的产生和血栓形成。利伐沙班并不抑制凝血酶, 也没有研究表明其对血小板有影响, 因而较为安全^[7]。依诺肝素是低分子肝素的一种, 其安全性已被大量研究证实, 一般皮下注射给药, 可通过与抗凝血酶 III 结合而发挥其抗凝作用^[8]。

本研究中, 术前, 两组血小板计数、血红蛋白、PT 值相比, 无统计学差异。与术前相比, 术后 3 d 两组血小板计数、血红蛋白未有明显改变, PT 值增加 ($P < 0.05$)。两组间血小板计数、血红蛋白相比, 也没有统计学差异, 但观察组 PT 值高于对照组 ($P < 0.05$), 说明利伐沙班和依诺肝素对血小板、血红蛋白水平影响较小, 用药具有较高的安全性。骨科大手术后给予抗凝治疗, 患者血液高凝状态有所改善, 故 PT 时间延长, 并且利伐沙班的抗凝效果好于依诺肝素。术后 1 h 两组 D-dimer、Hcy、hs-CRP 值相比, 无统计学差异。与术后 1 h 相比, 术后 3 d 两组 D-dimer、Hcy、hs-CRP 值均明显下降且观察组上述指标均低于对照组, D-dimer 在正常血液中一般含量较低, 在血液高凝状态时 D-dimer 含量急剧增高。Hcy 为蛋氨酸代谢的中间产物, 能破坏血

管内皮、激活凝血系统,加速血栓形成,因此该类患者常伴有高 Hcy 血症;hs-CRP 能反映机体炎症反应程度,促进组织因子释放、合成凝血因子,加速血栓形成。以上 3 个指标为诊断 DVT 的灵敏指标。术后给予为期 3 d 的抗凝治疗,D-dimer、Hcy、hs-CRP 值下降,提示血液中凝血因子合成、凝血系统激活受到抑制,凝血酶合成减少,DVT 形成风险也随之降低。随访 1 个月期间,两组均有 DVT,继发出血,再次住院,浅表感染发生,但对照组在 DVT,继发出血并发症发生率上高于观察组。提示利伐沙班可有效预防 DVT 形成及由 DVT 引发的一系列并发症。

综上所述,利伐沙班对 DVT 形成具有较好的预防效果,适用于骨科下肢大型手术后的抗凝治疗,对血小板和血红蛋白影响较小,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Stein P D, Matta F, Hughes P G, et al. Home treatment of deep venous thrombosis in the era of new oral anticoagulants[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(8):729-732.
- [2] 蔡振存,常锦秋,朴成哲.髌膝关节置换术后应用利伐沙班和低分子肝素预防深静脉血栓的疗效比较[J].沈阳医学院学报,2013,7(2):13-14.
- [3] Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(7):660-664.
- [4] 杨晨,缪晓刚,袁宏.利伐沙班与伊诺肝素比较预防骨科大手术后深静脉血栓的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2011,11(8):940-945.
- [5] 吴歌,李贵斌,戴彬,等.利伐沙班与低分子肝素钙预防髌部骨折术后下肢深静脉血栓形成的有效性与安全性[J].中国临床研究,2013,26(1):5-7.
- [6] Matsuo H, Prins M, Lensing A W, et al. Shortened length of hospital stay with rivaroxaban in patients with symptomatic venous thromboembolism in Japan: the J-EINSTEIN pulmonary embolism and deep vein thrombosis program [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(6): 1057-1061.
- [7] 于华齐,周春晖,赵俊波,等.利伐沙班与依诺肝素对人工全髋关节置换术后深静脉血栓预防的临床效果和安全性分析[J].山西医药杂志月刊,2013,42(3):311-313.
- [8] Russell R D, Huo M H. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2013, 28(9): 1477-1481.