

利伐沙班与低分子肝素对下肢骨折后深静脉血栓的预防效果比较

张 群

安康市中心医院骨科, 陕西 安康 725000

摘 要: **目的** 比较利伐沙班与低分子肝素钠在预防下肢深静脉血栓方面的效果。**方法** 选取安康市中心医院住院部下肢骨折患者 120 例, 随机分为两组, 每组 60 例, 对照组术后 24 h 给予低分子肝素钠预防, 观察组术后 24 h 给予利伐沙班预防。分别于术后 24 h、5 d、10 d 检查患者血浆凝血酶-抗凝血酶 III 复合物 (TAT) 值以及检测术后 10 d 和术前患者体内血小板和血红蛋白值, 再结合 10 d 内发生的出血和下肢深静脉血栓 (DVT) 事件, 评估利伐沙班和低分子肝素钠在预防 DVT 的效果。**结果** 两组下肢骨折患者术后 24 h、5 d 的 TAT 值明显高于术前 ($P < 0.05$), 与术后 24 h 时高水平 TAT 值相比, 利伐沙班在术后 5 d 可以显著降低血浆 TAT 值 ($P < 0.05$), 并且降低水平显著低于低分子肝素钠 ($P < 0.05$)。两组患者术后 10 d 体内血小板和血红蛋白值与术前比较, 差异无统计学意义。观察组在给药后至术后 10 d 的时间里发生出血事件和 DVT 的概率均明显小于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 与低分子肝素钠相比, 采用利伐沙班可较有效影响人体凝血系统, 降低下肢深静脉血栓发生率, 减小出血事件。

关键词: 凝血酶-抗凝血酶 III 复合物; 深静脉血栓; 利伐沙班; 低分子肝素钠

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 04-0627-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.022

Efficacy comparison on low molecular weight heparin and rivaroxaban in preventing deep vein thrombosis (DVT)

ZHANG Qun

Department of Orthopaedic, Ankang City Central Hospital, Ankang 725000, China

Abstract: Objective To compare the efficacies between low molecular weight heparin (LMWH) and rivaroxaban in preventing deep vein thrombosis (DVT). **Methods** Totally 120 patients with fracture of lower limb being in hospital selected and they were divided into two groups, 60 in each group. After 24 h of surgery, the patients in control group were given LMWH and those in observation group were given rivaroxaban. TAT value was tested respectively on 24 h, 5 d, and 10 d after surgery. Blood platelet and hemoglobin were tested respectively on preoperation and 10 d after surgery. Combined with DVT and bleeding events happened in 10 d, the efficacy of preventing DVT was evaluated between LMWH and rivaroxaban. **Results** The TAT values tested 5 and 10 d after surgery were significantly higher than those of pre-operation ($P < 0.05$). Comparing with the high level TAT value on 24 h after surgery, rivaroxaban could descend TAT value significantly on 5 d after surgery ($P < 0.05$) and the descending degree was significantly lower than that of LMWH ($P < 0.05$). Compared with the blood platelet and hemoglobin between 10 d after surgery and pre-operation, there was no statistical significance. When using rivaroxaban, the probability of preventing DVT and reducing bleeding events was remarkably lower than that of LMWH ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with LMWH, using rivaroxaban could affect the coagulation system effectively, decrease the probability of DVT, and reduce bleeding events.

Keywords: TAT; deep vein thrombosis; rivaroxaban; low molecular weight heparin

深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 是下肢骨折患者术后发生率较高的并发症, 发病率分别高达 30%~60% 和 5%~20%^[1-2]。DVT 的发生与人体内凝血酶

的增加相关, 在术后采取相应的抗凝措施, 可有效降低 DVT 的发生率。给予抗凝药物是目前国内外预防血栓栓塞并发症的有效方法之一, 临床上常用抗凝药物为低分子肝素钠^[3], 而本研究发现使用利

收稿日期: 2016-03-02

作者简介: 张 群 (1975—), 男, 陕西安康人, 主治医师, 研究方向为脊柱相关疾病。Tel: 13891530397 E-mail: zhangqun_0397@163.com

伐沙班预防术后 DVT 具有较显著的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 2 月—2013 年 2 月在安康市中心医院住院治疗的下肢骨折患者 120 例, 根据随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各 60 例。观察组中男 38 例, 女 22 例, 年龄 19~79 岁, 平均年龄 (39.15 ± 13.98) 岁; 平均体质量 (61.23 ± 5.69) kg; 对照组中男 36 例, 女 24 例, 年龄 18~80 岁, 平均年龄 (38.35 ± 14.26) 岁; 平均体质量 (59.98 ± 6.01) kg。入组标准: ①符合下肢骨折症状的患者, 如骨盆骨折, 髌骨骨折, 大腿骨折, 膝关节骨折, 小腿骨折和足踝骨折; ②术前下肢未出现 DVT 症状的患者; ③经安康市中心医院伦理委员会同意, 术前每位患者均签署书面知情同意书。排除标准: 伴有血友病、恶性肿瘤晚期、严重感染等导致凝血功能障碍的疾病患者, 无血栓栓塞及出血性疾病病史。两组间平均年龄、平均体质量等比较均无显著性差异, 具有可比性。

1.2 方法

将患者随机分为对照组和观察组, 每组 60 例, 对照组术后 24 h 给予低分子肝素钠 (法国赛诺菲-安万特公司生产, 规格为 0.6 mL:6 000 AxaIU, 批号 BN4027) 35 mg, 每日 2 次, 连续 5 d; 观察组术后 24 h 给予口服伐沙班片 (拜耳公司生产, 规格 10 mg, 批号 BXGUDN2) 10 mg, 每日 1 次, 连续 5 d。监测术前以及术后 24 h、5 d、10 d 时患者体内凝血酶-抗凝血酶 III 复合物 (TAT) 值; 检查术后 10 d 和术前血常规、凝血四项; 术后 10 d 使用彩色多普勒彩超观察 DVT 发生率。

1.3 观察指标

TAT 值检测^[4]: 本研究中, 分别于术前、术后 24 h、5 d、10 d 时采集患者外周静脉血检测 TAT。标本用 0.109 mmol/L 枸橼酸钠与全血 1:9 抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min 后, 分离血浆, -20℃冰箱保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法,

所用 TAT 试剂盒购自上海酶联生物技术公司, 酶标仪为 Utrao SM800 (上海永创医疗器械有限公司), 正常值: TAT < 3.0 μg/L。

DVT 检测: 彩色多普勒超声作为一种无创的检查技术, 操作简便, 经济适用, 图像直观, 作为 DVT 筛选和检查的首选, 广泛应用于下肢 DVT 的诊断。本研究采用飞利浦 iU22 型彩色多普勒超声检查仪, 为减少实验误差, 检测过程均由同一位富有仪器使用经验的医生完成。诊断依据: 直接观察血栓, 探头压迫观察或挤压远端肢体时静脉不能被压陷或静脉腔内无血流信号为 DVT 的特定征象和诊断依据。术后 10 d 检查患者 DVT 发生情况。

出血情况: 从给药后到术后 10 d 内发生的所有出血事件。

1.4 统计方法

所有数据采用 SPSS19.0 软件进行分析, 将调查统计的内容作为变量, 计量资料采用 *t* 检验, 发生率用 % 表示, 比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血浆 TAT 值的比较

两组患者在术前 TAT 值均略高于正常值, 术后 24 h、5 d 的 TAT 值明显高于术前 ($P < 0.05$), 观察组术后 5 d 的 TAT 值明显低于术后 24 h ($P < 0.05$), 观察组术后 5 d 的 TAT 值明显低于对照组 ($P < 0.05$), 术后 10 d 两组 TAT 值基本恢复到术前水平。结果见表 1。

2.2 患者术后 10 d 复查情况

两组患者在术后 10 d 与术前测量的血小板和血红蛋白值相比较, 差异无统计学意义。两组间术后 10 d 的血小板和血红蛋白值比较, 差异亦无统计学意义。结果见表 2。

2.3 出血和 DVT 发生情况

观察组术后发生出血事件和 DVT 的概率均明显少于对照组 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

3 讨论

DVT 是临床常见的并发症, 尤其在下肢骨折患

表 1 两组患者血浆 TAT 值的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

Table 1 Comparison on plasma TAT levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

组别	<i>n</i> /例	术前	术后 24 h	术后 5 d	术后 10 d
对照	60	5.7 ± 1.4	21.3 ± 3.5*	17.4 ± 2.5*	6.5 ± 1.8
观察	60	5.3 ± 1.6	22.6 ± 2.9*	10.3 ± 2.2* [#] ^Δ	5.8 ± 1.4

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与同组术后 24 h 比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组比较: ^Δ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; [#] $P < 0.05$ vs same group after operation 24 h; ^Δ $P < 0.05$ vs control group

表2 患者术后10 d复查情况 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)Table 2 10 d review of patients after operation ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

组别	血小板/($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)		血红蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
	术前	术后10 d	术前	术后10 d
对照	252.75 $\pm$ 21.54	240.48 $\pm$ 20.48	147.85 $\pm$ 16.34	136.44 $\pm$ 15.41
观察	249.48 $\pm$ 24.54	233.34 $\pm$ 21.48	143.75 $\pm$ 143.34	130.41 $\pm$ 16.57

表3 两组出血情况和DVT发生率比较

Table 3 Comparison on hemorrhage and DVT incidence rate between tow groups

组别	例数	出血事件		DVT	
		例	率/%	例	率/%
对照	60	5	8.3	5	8.3
观察	60	2	5.0*	1	1.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

者中发生率较高,有研究表明,骨关节手术后DVT形成达48%~61%^[5]。如未及时发现及治疗,尤其对于高龄患者,可导致患者下肢发生功能完全或部分丧失而致残,并可发生致命的肺栓塞^[6]。下肢骨折患者DVT高发与以下几点原因有关,一是血流瘀滞,人体静脉管径粗大,血液流动速度缓慢,剪切力低,患者在骨折受伤后,肌肉失去泵的作用,使静脉中的血液流动速度更加缓慢,易造成血液在下肢静脉腔内不正常的凝结,阻塞静脉管腔,发生DVT^[7-8]。二是血液高凝状态,骨折以及骨科手术易激活病人自身凝血机制,从TAT值可以反映出患者体内血液高凝状态。此外,骨科手术后影响患者食欲,饮食量减少,使其体内血液发生不同程度的浓缩。三是血管内皮受到损伤。四是术后应激状态,有研究表明手术使患者处于应激状态,肾上腺素分泌增加,造成血管收缩,组织缺血;骨科手术实施麻醉情况下,人体对温度的调节受到抑制,体温降低。此外,手术时长时间保持同一种体位均是诱发DVT的相关因素^[9]。

抗凝是临床治疗DVT常用方法,适用于绝大多数类型DVT,通过采取有效的抗凝措施,能够加速内源性纤维蛋白溶解,防止新鲜血栓的形成和DVT复发。

下肢深静脉血栓主要成分为血小板参与下的凝血酶,血小板不是血栓主要成分,抗栓治疗应主要针对凝血酶。利伐沙班是一种对凝血因子Xa具有高度选择性的新型口服药物,通过抑制凝血因子Xa

可以有效中断内源性和外源性凝血途径,抑制凝血酶的产生和血栓形成^[10]。低分子量肝素是功能与肝素相似却更优于肝素的创新制剂,即保留了普通肝素的抗血栓作用同时又降低了出血的危险^[11]。利伐沙班与肝素的区别在于,利伐沙班不需要抗凝血酶III(AT-III)参与,而肝素需要通过与AT-III及其复合物,加强对Xa因子和凝血酶的抑制作用。利伐沙班口服就可以产生作用,而低分子肝素钠需要皮下注射给药,从服药顺应性上来看,患者更倾向于口服药。

AT-III是一种重要的抗凝物质,存在于血浆当中,当凝血酶与AT-III物质的量比为1:1时,可以形成TAT,TAT值能显著反映血浆中凝血酶的增加,衡量人体内凝血状态,是判断人体是否处于高凝状态的特异性分子标志物。若增加,说明人体内凝血系统被激活。本研究中,下肢骨折患者入院时,TAT值就高于正常值,在进行手术后24 h,TAT值明显增加($P < 0.05$)。与低分子肝素钠相比,利伐沙班在术后5 d内就可以显著降低血浆TAT值($P < 0.05$),这是因为利伐沙班可以有选择性抑制凝血酶,使凝血酶的含量降低,从而抑制人体凝血系统发挥作用,改善血液黏度,促进血液流动,降低DVT的发生率。观察组在给药后至术后10 d的时间里发生出血事件和DVT的概率均明显小于对照组($P < 0.05$),说明利伐沙班在术后24 h服用,可以有效预防DVT产生,减小出血事件,具有一定用药安全性。术后10 d复查患者体内血小板和血红蛋白值变

化, 对照组和观察组相比较, 差异没有统计学意义, 说明使用利伐沙班和低分子肝素钠预防 DVT, 对患者体内血小板和血红蛋白值影响较小。

综上所述, 下肢骨折患者术前体内 TAT 值高于正常值, 术后 24 h TAT 值继续增加, 与低分子肝素钠相比, 患者在使用利伐沙班后可以显著降低体内 TAT 值, 抑制人体凝血系统的激活, 降低下肢深静脉血栓和出血事件的发生。

参考文献

- [1] 金文海, 林 铭, 占向阳. 低分子肝素对患者下肢静脉血栓的预防效果观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(4): 515-517.
- [2] 杨 辉, 张建利, 吕广波. 低分子肝素对下肢骨折患者术前静脉血栓预防作用的病例对照研究 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, 29(11): 1122-1124.
- [3] Levitan B, Zhong Y, Turpie A G G, *et al.* Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 157-167.
- [4] 龙安华, 张立海, 李鸿达. 利伐沙班与低分子肝素预防老年髌骨骨折深静脉血栓的有效性和安全性 [J]. 上海医学, 2014, 37(1): 35-38.
- [5] 王 俊. 下肢骨折患者深静脉血栓的预防及护理干预 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(12): 137-140.
- [6] Trujillo T, Dobesh P P. Clinical use of rivaroxaban: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing regimens in different indications [J]. *Drugs*, 2014, 74(14): 1587-1603.
- [7] 周煜虎, 冯阳阳, 宋建华. 利伐沙班对老年下肢骨折患者术后深静脉血栓形成发生率的影响 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(17): 2543-2547.
- [8] Falck-Ytter Y, Francis C W, Johanson N A, *et al.* Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e278S-e325S.
- [9] 李佩佳, 高玉镭, 王东辰. 利伐沙班与低分子肝素在预防人工全膝关节置换术后深静脉血栓形成的分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(11): 998-1000.
- [10] 陆慧杰, 庄汝杰, 陈之青. 利伐沙班对比依诺肝素预防骨科大手术后深静脉血栓形成的疗效与安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(9): 693-695.
- [11] 杜 伟, 刘建青, 赵春红. 利伐沙班、低分子肝素钠、间歇性充气加压装置预防腰椎手术后静脉血栓栓塞的比较 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(3): 1049-1054.