

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

郝明¹, 李文雅^{2*}

1. 渭南市第二医院检验科, 陕西 渭南 714000

2. 蒲城县中医医院检验科, 陕西 蒲城 715500

摘要: **目的** 探讨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(DVT)的疗效。**方法** 选取200例需行全膝关节置换术的患者, 随机分为两组, 阿司匹林组(98例)术后12 h开始口服阿司匹林, 利伐沙班组(102例)术后12 h开始口服利伐沙班, 通过术前术后凝血指标、D-二聚体水平及围手术期并发症发生情况, 评价阿司匹林与利伐沙班预防全膝关节置换后下肢DVT的疗效。**结果** 术前, 两组各项凝血指标相比, 差异没有统计学意义。术后3 d, 两组血小板值(Plt)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)与术前相比, 差异没有统计学意义。阿司匹林组纤维蛋白原(FIB)水平明显升高($P < 0.05$), 高于利伐沙班组, 而利伐沙班组FIB水平接近术前正常水平。术前两组D-二聚体数值相比, 差异无统计学意义; 与术前相比, 术后1、3、7 d, 两组D-二聚体数值明显上升($P < 0.05$), 但术后3 d和术后7 d两组D-二聚体数值开始出现下降趋势。此外, 术后1、3、7 d利伐沙班组患者体内D-二聚体数值低于同时期阿司匹林组($P < 0.05$)。围手术期两组DVT发生率相比, 差异无统计学意义。**结论** 利伐沙班可以有效预防全膝关节置换后下肢深静脉血栓的形成, 降低体内D-二聚体的水平, 抗凝效果好且用药安全性较高, 值得临床推广使用。

关键词: 阿司匹林; 利伐沙班; 全膝关节置换术; 下肢深静脉血栓

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)06-0824-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.019

Clinical control study on efficacy of aspirin and rivaroxaban on prevention of deep vein thrombosis after total knee replacement

HAO Ming¹, LI Wen-ya²

1. Department of laboratory, the Second Hospital of Weinan, Weinan 710002, China

2. Department of laboratory, Traditional Chinese Medicine of Pucheng, Pucheng 715500, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of aspirin and rivaroxaban on prevention of deep vein thrombosis after total knee replacement. **Methods** Patients (200 cases) who were given total knee replacement were selected, and the patients in aspirin group (98 cases) were administered with aspirin after 12 h treatment, and the patients in rivaroxaban group (102 cases) were administered with rivaroxaban after 12 h treatment. The efficacy of aspirin and rivaroxaban to prevent deep vein thrombosis after total knee replacement was evaluated by blood coagulation indexes, D-dimer level, and complication during perioperative period. **Results** Before surgery, there was no statistically significant difference on coagulation indexes between two groups. After 3 d of operation, there was no statistically significant difference in Plt, APTT, and PT between two groups. The FIB level of aspirin group was improved significantly and higher than that of rivaroxaban group ($P < 0.05$). While the FIB level of rivaroxaban group was close to the normal level. Before operation, there was no statistically significant difference in D-dimer between two groups. After 1, 3, and 7 d of operation, the D-dimer levels in two groups were increased. But the D-dimer levels of 3 and 7 d after operation began to decline. After 1, 3, and 7 d of operation, the D-dimer of rivaroxaban group was lower than that of aspirin group ($P < 0.05$). During perioperative period, there was no statistically significant difference on DVT between two groups. **Conclusion** Rivaroxaban could prevent the formation of DVT effectively and reduce the D-dimer with good anticoagulation and high safety. It is worthy of clinical application.

Key words: aspirin; rivaroxaban; total knee replacement; deep vein thrombosis

收稿日期: 2017-01-03

作者简介: 郝明(1968—), 男, 本科, 副主任检验师, 研究方向为临床检验医学。Tel: 13609239944 E-mail: haoming_1968@medthesisonline.com

*通信作者 李文雅(1969—), 女, 专科, 副主任检验师, 研究方向为临床检验医学。E-mail: liwenya_1969@medthesisonline.com

全膝关节置换术创伤较大,容易激活患者纤溶系统,使血液循环系统中血栓形成几率增加,再加上术后患者短时间内无法下床活动,需卧床休息,更是加大了深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的形成^[1]。如何预防住院期间患者DVT的形成,目前是临床研究的热点问题^[2]。利伐沙班和阿司匹林为临床常用的预防DVT形成的抗凝药物,哪种药物更适用于临床,国内外学者仍存在较大争议^[3-4]。为了将阿司匹林与利伐沙班的抗凝效果与安全性进行相比,自2013年1月—2015年12月,选取200例需行全膝关节置换术的患者进行临床研究。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取2013年1月—2015年12月渭南市第二人民医院收治的需行全膝关节置换术患者200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)初次行全膝关节置换术治疗的患者;(3)无下肢血管疾病病史;(4)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:药物过敏、伴有严重高血压和心脑血管疾病、有出血倾向和凝血功能障碍、肝肾功能不全的患者。按随机数字表法分为两组,阿司匹林组(98例)术后12h开始口服阿司匹林,其中男性67例,女性31例,平均年龄(54.5±15.2)岁;利伐沙班组(102例)术后12h开始口服利伐沙班,其中男性73例,女性29例,平均年龄(53.8±13.6)岁,两组病例资料相比,具有可比性。

1.2 预防方案

患者入院后行血常规、凝血功能检查,术前保

证患者血糖平稳,血压正常。手术采用腰硬联合麻醉,均行全膝关节置换术,术中需严密监测患者生命体征。手术时间1.5~2h,术后放置引流管,逐层关闭手术切口,检查膝关节屈伸活动及力线均较满意。术后常规抗感染、镇痛及营养支持。利伐沙班组术后12h开始口服利伐沙班片(德国拜耳,规格10mg,生产批号130124),10mg/次,1次/d。阿司匹林组术后12h开始口服阿司匹林肠溶片(德国拜耳,规格100mg,生产批号130147),100mg/次,1次/d,两组均持续给药15d。

1.3 观察指标

1.3.1 凝血指标 于术前、术后3d清晨采集患者空腹肘静脉血5mL,测量两组凝血指标:血小板值(Plt)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)。

1.3.2 D-二聚体 快速ELISA法测量术前及术后1、3、7d两组患者体内D-二聚体水平。

1.3.3 并发症 围手术期间,观察并记录是否出现下肢肿胀、伤口大出血、血肿、DVT等并发症。

1.4 统计方法

所有数据采用SPSS 17.0软件进行分析,将调查统计的内容作为变量,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 凝血指标变化

术前,两组各项凝血指标相比,差异没有统计学意义。术后3d,两组Plt、APTT和PT与术前相比,差异没有统计学意义。阿司匹林组FIB水平明显升高($P < 0.05$),高于利伐沙班组,而利伐沙班组FIB水平接近术前正常水平,见表1。

表1 术前术后两组凝血指标变化对比

Table 1 Comparison on coagulation indexes between two groups before and after operation

组别	n/例	时间	Plt/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	APTT/s	PT/s	FIB/($g \cdot L^{-1}$)
阿司匹林	102	术前	183.75±31.34	28.81±4.07	13.04±1.73	3.62±1.24
		术后3d	177.45±24.23	31.09±4.63	13.35±1.69	4.85±2.01*
利伐沙班	98	术前	187.52±32.56	28.37±3.64	12.97±1.48	3.66±1.54
		术后3d	176.27±20.31	29.63±4.58	13.14±1.76	3.71±2.15#

与同组术前相比: * $P < 0.05$; 与阿司匹林组同时期比较: # $P < 0.05$

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

2.2 D-二聚体数值变化

术前两组D-二聚体数值相比,差异无统计学意义;与术前相比,术后1、3、7d,两组D-二聚体

数值明显上升,但术后3d和术后7d两组D-二聚体数值开始出现下降趋势。此外,术后1、3、7d利伐沙班组患者体内D-二聚体数值低于同时期阿

司匹林组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 并发症发生情况

围手术期间, 两组均未发生严重出血或伤口血肿事件。利伐沙班组发生 2 例 DVT, 发生率为

1.96%, 均发生于置换侧腓静脉。阿司匹林组发生 6 例 DVT, 发生率 6.12%, 4 例发生于腓肠肌静脉, 2 例发生于置换侧股静脉。两组 DVT 发生率相比, 差异无统计学意义。

表 2 两组 D-二聚体比较

Table 2 Comparison on D-dimer between two groups

组别	n/例	D-二聚体/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
阿司匹林	102	0.371±0.082	1.231±0.541*	0.975±0.283*	0.627±0.232*
利伐沙班	98	0.334±0.073	0.952±0.493 [#]	0.686±0.276 [#]	0.436±0.143 [#]

与同组术前相比: * $P < 0.05$; 与阿司匹林组同时期比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; [#] $P < 0.05$ vs aspirin group at same time

3 讨论

全膝关节置换术属大型外科手术, 对患者创伤较大, 术后下肢 DVT 发生率较高, 影响手术疗效及患者满意度, 应积极给予抗凝药物对症预防, 因为一旦形成肺栓塞, 将提高患者死亡率^[5-7]。DVT 形成的主要机制为静脉血流滞缓、高凝状态和静脉壁损伤。全膝关节置换术患者术后需长期卧床休息, 下肢活动明显减少, 再加上该类患者多为高龄患者, 机体器官退变或器质性病变, 从而使得血液处于高凝状态, 术后发生下肢 DVT 的风险较年青患者高^[8-9]。有研究表明, 全膝关节置换术后 1~15 d 内为 DVT 常发的时间段, 高峰期术后 1~5 d^[10-11]。

影响全膝关节置换术后 DVT 形成的主要因素包括抗凝药物、麻醉方式和术后早期下床活动时间。其中, 抗凝药物的使用可有效预防 DVT 的形成^[12]。低分子肝素钠是临床常用抗凝药物, 但需要皮下注射给药, 容易发生皮下血肿, 疼痛感明显^[13]。相比低分子肝素钠的给药方式和副作用, 利伐沙班和阿司匹林副作用较小, 且均可口服产生抗凝效果。利伐沙班是一种对凝血因子 Xa 具有高度选择性新型口服药物, 治疗窗宽, 生物利用度高, 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, 生物利用度高, 药动学稳定, 抗凝效果确切^[14-15]。阿司匹林为常用的非甾体类抗炎药物, 通过不可逆地抑制血小板环氧化酶及抑制血栓素 A2 的合成, 从而达到抗凝目的。该药物剂型成熟, 价格低廉, 无需检测, 同时具有镇痛作用^[16]。

本研究中, 术前, 两组各项凝血指标相比, 差异没有统计学意义。术后 3 d, 两组 Plt、APTT 和

PT 与术前相比, 差异没有统计学意义。阿司匹林组 FIB 水平明显升高 ($P < 0.05$), 高于利伐沙班组, 而利伐沙班组 FIB 水平接近术前正常水平, 说明阿司匹林和利伐沙班均能有效预防全膝关节置换后下肢 DVT 形成, 促使术后患者的血液状态恢复至术前。在抗凝效果上比较, 利伐沙班药理作用更强, 因为利伐沙班可以有选择性抑制凝血酶的含量降低, 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。术前两组 D-二聚体数值相比, 无统计学差异; 与术前相比, 术后 1、3、7 d, 两组 D-二聚体数值明显上升, 但术后 3 d 和术后 7 d 两组 D-二聚体数值开始出现下降趋势。此外, 术后 1、3、7 d 利伐沙班组患者体内 D-二聚体数值低于同时期阿司匹林组 ($P < 0.05$)。D-二聚体是交联纤维蛋白特异性的降解产物, D-二聚体水平的上升反映了体内凝血和纤溶系统的激活。因为纤维蛋白降解产物中, 唯有 D-二聚体可以反映血栓形成后的溶栓活性, 对于下肢 DVT 的诊断与治疗具有极其重要的价值。术后 1 d 两组患者 D-二聚体水平达到高峰, 但利伐沙班组术后 D-二聚体数值低于同时期阿司匹林组 ($P < 0.05$), 提示利伐沙班可以有效抑制纤溶系统激活, 防止血液循环系统中血栓的形成。围手术期间, 两组均未发生严重出血或伤口血肿事件且两组 DVT 发生率相比, 无统计学差异。提示两种抗凝药物具有较高的安全性, 不会增加新的出血事件。

综上所述, 利伐沙班可以有效预防全膝关节置换后下肢深静脉血栓的形成, 降低体内 D-二聚体的水平, 抗凝效果好且用药安全性较高, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈顺兴, 罗伟, 王广辉. 比较阿司匹林和利伐沙班预防全膝关节置换后下肢深静脉血栓形成的疗效和安全性 [J]. 北方药学, 2015, 12(7): 124-125
- [2] Sharma R, Oni O A, Chen G, et al. Association between testosterone replacement therapy and the incidence of DVT and pulmonary embolism: A retrospective cohort study of the veterans administration database [J]. Chest, 2016, 150(3): 563-571.
- [3] De Maeseneer M G, Bochanen N, van Rooijen G, et al. Analysis of 1,338 patients with acute lower limb deep venous thrombosis (DVT) supports the inadequacy of the term "Proximal DVT" [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 51(3): 415-420.
- [4] 徐永申, 孙帅, 穆杰, 等. 利伐沙班预防人工全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的效果 [J]. 广东医学, 2012, 33(17): 2665-2667.
- [5] 李佩佳, 高玉镭, 王东辰, 等. 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.
- [6] 雷胜梅, 张玉梅. 利伐沙班预防人工膝关节表面置换术、人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓的疗效观察 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 24(30): 2635-2636.
- [7] Fukushima K, Takahira N, Uchiyama K, et al. The incidence of deep vein thrombosis (DVT) during hip arthroscopic surgery [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2016, 136(10): 1431-1435.
- [8] Song K, Yao Y, Rong Z, et al. The preoperative incidence of deep vein thrombosis (DVT) and its correlation with postoperative DVT in patients undergoing elective surgery for femoral neck fractures [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2016, 136(10): 1459-1464.
- [9] Singh V A, Yong L M, Vijayanathan A. Is DVT prophylaxis necessary after oncology lower limb surgery? A pilot study [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 943.
- [10] Becattini C, Cohen A T, Agnelli G, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and meta-analysis [J]. Chest, 2016, 149(1): 192-200.
- [11] Dengler BA, Mendez-Gomez P, Chavez A, et al. Safety of chemical DVT prophylaxis in severe traumatic brain injury with invasive monitoring devices [J]. Neurocrit Care, 2016, 25(2): 215-223.
- [12] Kukar M, Asaro J, Aquino A, et al. Incidence of venous thromboembolic events in mandated risk assessment versus optional DVT prophylaxis era at a large tertiary cancer center [J]. Am Surg, 2015, 81(9): 893-898.
- [13] Chopra V, Fallouh N, McGuirk H, et al. Patterns, risk factors and treatment associated with PICC-DVT in hospitalized adults: A nested case-control study [J]. Thromb Res, 2015, 135(5): 829-834.
- [14] Aota T, Naitoh K, Wada H, et al. Elevated soluble platelet glycoprotein VI is a useful marker for DVT in postoperative patients treated with edoxaban [J]. Int J Hematol, 2014, 100(5): 450-456.
- [15] 张群. 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 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 627-630.
- [16] Chan N C, Stehouwer A C, Hirsh J, et al. Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(5): 1049-1057.