

髋膝关节置换术后下肢深静脉血栓的药物预防现状

李富林(综述), 尹东(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科

作者简介: 李富林(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨关节与创伤疾病的诊治。E-mail: lvyinzhongxue@163.com

通讯作者: 尹东(1966-), 男, 医学博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 骨关节与创伤疾病的诊治。E-mail: tangin2002@163.com

[摘要] 骨科手术后深静脉血栓的发生率日益升高, 特别是髋、膝关节置换术后下肢深静脉血栓(DVT)时有发生, 给患者带来极大的痛苦及较大的经济负担。因此, 近年来逐渐引起了骨科医生的高度重视, 而药物一直作为预防 DVT 的主要措施。该文旨在综合近年来的最新研究, 对髋、膝关节置换术后 DVT 的药物预防进展作一综述。

[关键词] 下肢深静脉血栓; 药物预防; 髋关节置换术; 膝关节置换术

[中图分类号] R 619⁺.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)05-0465-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.05.32

The present situation of drug prevention on deep vein thrombosis after total hip replacement and total knee arthroplasty Li Fu-lin, YIN Dong. Department of Orthopaedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] With the society developing, the incidence of deep vein thrombosis(DVT) is increasing day by day. Specifically after total hip replacement(THR) and total knee arthroplasty(TKA), DVT occasionally happens, which has brought huge suffering and financial burden on patients. As a result, the orthopedics doctors have paid more attention to this phenomenon, and medication is the main measure to prevent DVT. The research progress of medication on preventing DVT after THR and TKA is reviewed in this paper.

[Key words] Deep vein thrombosis(DVT); Drug prevention; Total hip replacement(THR); Total knee arthroplasty(TKA)

髋、膝关节置换术经历一个多世纪的发展, 已经成为治疗各类中晚期关节疾病的标准手术之一^[1], 良好的手术效果和较低的并发症发生率让晚期骨关节炎患者重获新生。通过关节置换, 解除或缓解了关节的疼痛, 改善了关节的功能, 加强了关节的稳定和纠正畸形, 从而明显提高了患者的生活质量。然而近年来, 随着越来越多的文献报道, 髋、膝关节置换术后下肢深静脉血栓(DVT)以其较高的发生率和较为严重的后果引起了骨科医生的高度重视。本文综合近年来的相关文献, 对髋、膝关节置换术后 DVT 的药物预防进展综述如下。

1 DVT 的研究背景

研究表明, 关于髋、膝关节置换术后 DVT 发病率, 在未采取任何预防措施时, 髋、膝关节置换术后 DVT 及远期肺栓塞的发生率分别为 40% ~ 70%、

1% ~ 5%, 而且, 髋、膝关节置换术后 DVT 的发生率要比普外科术后的要高, 这种高风险率使得髋、膝关节置换术后的预防措施丰富多样, 但目前仍没有统一的标准^[2]。综合文献报道, 有临床表现的 DVT 发生率分别仅为髋关节置换术的 3%, 膝关节置换术的 10%, 约 2% 的髋关节置换术者于术后 10 d 以上出现 DVT 的症状和体征, 而膝关节置换术者 DVT 多发生于术后早期^[3]。因此, 及时诊断、治疗髋、膝关节置换术后患者出现 DVT 的困难明显增加。研究表明, 术后运用各种预防措施可以有效地降低 DVT 的发生率^[4]。因此, 髋、膝关节置换术后 DVT 的预防是十分必要的。目前, 预防髋、膝关节置换术后 DVT 发生的措施主要有护理干预性预防、物理预防、药物干预。刘安等^[5]指出, 药物预防一直作为髋、膝关节置换术后预防 DVT 的主要措施, 尤其是

自 2009 年以来,中华医学会骨科分会颁布《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》更是极大地推进了我国髋、膝关节置换术后 DVT 药物预防的发展。杨刚等^[6]指出,经过药物治疗后,DVT 总发生率为 19.4%,而未用药组 DVT 总发生率为 48.4%,明显高于用药组,两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 预防 DVT 的常用药物

2.1 华法林 华法林作为最古老的口服抗凝药,在治疗 DVT 方面仍然是目前常用的抗凝药物,而华法林的初始剂量一般为 2.5 ~ 3.75 mg,可根据实际情况进行个体化调节,使国际标准化比值(INR)保持在 2.0 ~ 3.0 之间,此时的出血和血栓栓塞的危险最低,而不建议低于 2.0 的抗凝^[7]。研究表明,与不采取任何措施相比,华法林能使深静脉血栓的发生率降低 80%,使近端深静脉血栓发生率降低 75%,低剂量华法林预防用药能够降低无症状早期血栓的风险,从而降低致命性肺栓塞的发生率^[8]。Do 等^[9]指出,髋、膝关节置换术后使用华法林可降低髋、膝关节置换术后 DVT 的发生率,但同时,华法林的治疗窗也很窄,当 INR > 4.0 时,使用华法林抗凝,术后 DVT 的发生率也显著提升,并且容易诱发出血、甚至死亡等风险。

2.2 低分子肝素 低分子肝素是由普通肝素解聚制备而成的一类分子量较低的肝素的总称,常见的低分子肝素有依诺肝素、那屈肝素、达肝素钠等。低分子肝素具有选择抗 FXa 的活性,且有学者指出分子量越小,对凝血酶及其他因子的影响就较小,但也有学者指出低分子肝素可能会影响凝血指标的准确度^[10]。李明等^[11]通过随机分组 50 例全髋置换术的患者显示,治疗组的 25 例患者中,DVT 的发生率为 4%,而对照组的发生率则为 24%,而且通过用低分子肝素治疗后 DVT 的临床症状消失。王君玉等^[12]则通过将 52 例患者随机分成两组,实验组以低分子肝素联合弹力绷带,对照组则单用低分子肝素抗凝,结果显示实验组未出现 DVT,而对照组出院后 3 例患者随访出现了患肢肿胀,经多普勒超声证实了 DVT,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Westrich 等^[13]通过 Meta 分析得出,使用低分子肝素预防髋、膝关节置换术后的 DVT 发生率要低于华法林。Shawabkeh 等^[14]通过选取 60 例患者随机对照,研究得出低分子肝素较华法林可以更有效预防髋、膝关节置换术后 DVT 的发生。而 Edwards 等^[15]则将便携加压装置 + 低分子肝素联合预防与单纯低分

子肝素预防进行随机对照试验,通过超声检查研究发现,在髋、膝关节置换术的患者中,联合预防组术后 DVT 发生率低于单纯低分子肝素组,可见联合预防 DVT 相较单纯药物预防效果更佳。然而,也有一些文献报道,低分子肝素钠在控制术后出血方面较华法林差^[16]。

2.3 磺达肝葵钠 磺达肝葵钠是一种人工合成的活化因子 X 的选择性抑制剂,其抗血栓活性是抗凝血酶 III(ATI. II)介导的对因子 Xa 选择性抑制的结果。作为一种新型抗凝药,在临床广泛应用^[17]。周方伦等^[18]通过 133 例行髋、膝关节置换术的患者随机分组,得出单独使用磺达肝葵钠在预防 DVT 是安全的,与低分子肝素钠比较差异无统计学意义,而磺达肝葵钠联合足底静脉泵则优于单独使用低分子肝素钠或者磺达肝葵钠,能够提高 DVT 的预防效果。Niimi^[19]指出,使用磺达肝葵钠后 DVT 的发生率明显低于没有使用磺达肝葵钠。而 Enokiya^[20]通过 112 例患者随机分组,每日予 2.5 mg 磺达肝葵钠皮下注射,提出不同个体间药效存在差异,应予以重视。Migita 等^[21]和 Cho 等^[22]则提出磺达肝葵钠虽然有助于降低髋、膝关节置换术后 DVT 的发生率,但同时也增加了出血的风险。

2.4 利伐沙班 利伐沙班作为一种新型的口服抗凝药,通过直接抑制 Xa 因子达到抗凝作用,有望作为肝素和维生素 K 的拮抗药的替代物^[23]。目前很多研究都得出利伐沙班在髋、膝关节置换术后预防 DVT 优于其他抗凝药。Eriksson^[24]通过双盲对照随机分配 4 541 例患者,实验组以每天口服 10 mg 利伐沙班,对照组每天皮下注射 40 mg 低分子肝素,得出这两种药物具有相同的安全性,且利伐沙班对术后预防 DVT 更有效,Lassen^[25]得出相同的结论。李佩佳等^[26]则通过回顾性分析 200 例患者,随机分为利伐沙班组和低分子肝素组各 100 例,结果发现利伐沙班组深静脉血栓形成的发生率为 5%,显著低于低分子肝素组的 9%,差异具有统计学意义。但目前也有一些关于利伐沙班安全性的研究。Hamidi^[27]通过系统回顾性分析得出,利伐沙班较低分子肝素增加出血的风险。Eikelboom^[28]同样指出利伐沙班的安全性是一个值得考虑的问题。Rachidi^[29]则指出,对于有中度及以上肝损或肾损的患者应该慎用。

2.5 中医中药 中医认为 DVT 形成的基础是气虚血瘀,气虚为本,血瘀为标,属股肿、脉痹、淤血流注^[30]。冯仁优^[31]将 26 例全髋关节置换术后的患

者随机分为对照组和实验组,通过观察桃红四物汤与低分子肝素钙在预防全髌关节置换术后 DVT 形成的效果,发现两组患者在出血、药物不良反应、DVT 的发生率上差异均无统计学意义。蒋科卫^[32]则通过观察益气活血中药预防髌、膝关节置换术后 DVT 的效果,发现中药组的 D-二聚体水平较西药组低,差异具有统计学意义,提示中药可能更能预防血栓的形成。Bi^[33]则通过将患者分为 A (中药)、B (西药) 两组,观察发现 A 组 D-二聚体低于 B 组,差异具有统计学意义,而在出血、DVT 发生率上 A、B 两组差异均无统计学意义。由此得出中药在髌、膝关节置换术后预防 DVT 形成上是可行的。

3 展望

随着人们生活水平的提高及观念的转变,髌、膝关节置换术将越来越多,而作为该手术的重要并发症,降低 DVT 的发生率将受到越来越多的骨科医生的关注。目前通过物理预防联合药物预防,DVT 的发生率得到了一定的控制。但是,目前药物预防 DVT 仍存在一些缺陷。通过以上叙述可知,目前还没有任何一种预防 DVT 的药物得到公众一致的认可。因此,我们在采取药物预防 DVT 时,需要结合患者自身的情况,必要时可采取护理预防。一些研究也表明,护理预防也可以有效降低 DVT 的发生率^[34]。可以想象,在不久的将来,药物预防、物理预防联合护理预防将逐步取代单纯的药物预防。此外,将会有一些新药物或被挖掘,在取得预防 DVT 的效果和并发症之间取得相对平衡。就目前而言,无论我们采取哪一种药物预防 DVT,我们均不能忽视该药物的并发症,尤其是大出血和肺栓塞等可造成致命性危险的并发症。相信通过联合预防及仔细的临床观察,DVT 的发生率将会得到进一步的控制。

参考文献

- 1 裴福兴. 中国髌、膝关节置换的现状 & 展望[J]. 中国骨与关节杂志, 2012, 1(1): 4-8.
- 2 Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin[J]. BMJ, 1991, 303(6802): 543-548.
- 3 严伟. 老年骨科手术患者下肢深静脉血栓的预防与治疗[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(9): 1660-1661.
- 4 徐志宏, 陈东阳, 史冬泉, 等. OCM 入路微创小切口全髌关节置换术后的深静脉血栓发生率[J]. 中国骨与关节外科, 2014, 29(3): 183-187.
- 5 刘安, 陈廖斌. 髌膝关节置换术后下肢深静脉血栓的药物预防进展[J]. 临床外科杂志, 2013, 21(3): 228-230.

- 6 杨刚, 吕厚山, 高健. 低分子肝素预防人工髌、膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的研究[J]. 中华外科杂志, 2000, 38(1): 25-27.
- 7 陈洪碧, 蒋岚杉, 王雪钢, 等. 下肢深静脉血栓患者口服华法林初始剂量探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(5): 170-171.
- 8 范少地, 王晓坤, 白峰, 等. 膝关节置换后应用药物预防血栓形成的对比研究与国际分析[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(9): 1661-1670.
- 9 Do EJ, Lenzini P, Eby CS, et al. Genetics informatics trial (GIFT) of warfarin to prevent deep vein thrombosis (DVT): rationale and study design[J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(5): 417-424.
- 10 闫沛云, 宋朝基, 苗生龙, 等. 全髌人工关节置换术后下肢深静脉血栓的早期诊断[J]. 中国骨与关节杂志, 2013, 2(8): 444-447.
- 11 李明, 王志萍. 术前应用低分子肝素对老年人工髌关节置换术后下肢深静脉血栓的预防作用[J]. 徐州医学院学报, 2012, 32(3): 158-161.
- 12 王君玉, 彭华, 翁琼英, 等. 低分子肝素钙配合医用弹力袜预防髌关节置换术后下肢深静脉血栓的研究[J]. 中国实用医药, 2014, 9(12): 184-186.
- 13 Westrich GH, Haas SB, Mosca P, et al. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Br, 2000, 82(6): 795-800.
- 14 Shawabkeh JS, Ghnaimat MM, Hijazi AM. Pharmacologic prophylaxis and treatment of venous thromboembolism after knee arthroplasty[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2007, 7(1): 47-50.
- 15 Edwards JZ, Pulido PA, Ezzet KA, et al. Portable compression device and low-molecular-weight heparin compared with low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after total joint arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2008, 23(8): 1122-1127.
- 16 Sheth NP, Lieberman JR, Della Valle CJ. DVT prophylaxis in total joint reconstruction[J]. Orthop Clin North Am, 2010, 41(2): 273-280.
- 17 高戈, 高春华. 磺达肝葵钠和低分子肝素致皮下出血临床观察[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(1): 57-58.
- 18 周方伦, 徐国红, 任明安, 等. 磺达肝葵钠联合足底静脉泵预防髌、膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成[J]. 浙江创伤外科, 2013, 18(4): 469-471, 474.
- 19 Niimi R, Hasegawa M, Shi DQ, et al. The influence of fondaparinux on the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis by soluble fibrin and D-dimer[J]. Thromb Res, 2012, 130(5): 759-764.
- 20 Enokiya T, Muraki Y, Iwamoto T, et al. Risk factor for residual deep vein thrombosis after fondaparinux administration in patients with postoperative replacement arthroplasty[J]. Yakugaku Zasshi, 2012, 132(5): 683-687.
- 21 Migita K, Bito S, Nakamura M, et al. Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(4): R154.
- 22 Cho KY, Kim KI, Khurana S, et al. Is routine chemoprophylaxis necessary for prevention of venous thromboembolism following knee arthroplasty in a low incidence population? [J]. Arch Orthop Trau-

- ma Surg, 2013, 133(4): 551-559.
- 23 徐佳骏, 黄赛杰, 苏克剑. 新型口服抗凝药利伐沙班[J]. 医药导报, 2009, 28(11): 1474-1476.
- 24 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26): 2765-2775.
- 25 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26): 2776-2786.
- 26 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.
- 27 Hamidi V, Ringerike T, Hagen C, et al. New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2013, 29(3): 234-243.
- 28 Eikelboom JW, Weitz JL. Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis[J]. Lancet, 2008, 372(9632): 6-8.
- 29 Rachidi S, Aldin ES, Greenberg C, et al. The use of novel oral anti-coagulants for thromboprophylaxis after elective major orthopedic surgery[J]. Expert Res Hematol, 2013, 6(6): 677-695.
- 30 赵利民. 中西药物预防人工膝关节假体置换后下肢深静脉血栓形成[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(22): 4130-4136.
- 31 冯仁优, 罗洪波, 刘智明. 桃红四物汤预防全膝关节置换术后深静脉血栓形成26例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(7): 50.
- 32 蒋科卫, 温建民, 毕春强, 等. 益气活血中药预防骨科大手术后深静脉血栓的临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2010, 17(1): 7-10.
- 33 Bi C, Wen J, Jiang K, et al. Chinese drugs for supplementing Qi and activating blood circulation in preventing deep venous thrombosis after big operations in orthopaedics and traumatology[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2009, 34(5): 625-627.
- 34 樊雪频. 循证护理在预防膝关节置换术后患者下肢深静脉血栓中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2012, 28(18): 16-18.
- [收稿日期 2014-12-15][本文编辑 谭毅 韦所苏]

《中国临床新医学》杂志稿约

《中国临床新医学》杂志是经国家新闻出版广电总局批准出版、由国家卫生和计划生育委员会主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊,国内统一连续出版物号为CN45-1365/R,国际标准刊号为ISSN1674-3806,邮发代号为48-173,国内外公开发行。欢迎踊跃投稿和订阅。

办刊宗旨:报道国内外医学科学的最新研究成果,传播医学科学的最新理论和信息,交流医学科学的最新经验,介绍医学科学的最新技术。报道内容包括基础研究、实验研究、临床研究、教学研究中的发明创造、成果报告和学术经验,临床疾病诊疗中的新技术、新项目、新方法等。

本刊诚征以下稿件:专家特稿、基金课题研究、博硕论坛报告、临床与实验研究报告、技术创新报告及护理研讨、短篇报道、循证医学、新进展综述等。

投稿要求和注意事项

- 1 来稿应具有新颖性、先进性、科学性、实用性、逻辑性和可借鉴性。要求资料真实、论点明确、结构严谨、文字流畅、统计数字准确。论著、综述、讲座要求在4000字以内(不包括图表和参考文献)。除短篇报道、个案报告及护理类论文外,其余论文均须附300字以内的中、英文摘要、关键词和作者姓名(汉拼)和单位名称。
- 2 来稿须附单位推荐信,推荐信须明确表明“同意推荐”、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题。来稿请自留底稿。
- 3 文稿须发电子邮件至本刊编辑部(邮箱:zgclxyxzz@163.com),电子文稿必须是word文档。稿件所附照片一律要求使用原始照片。来稿要求字迹清楚,标点准确,文字排版应双倍行距。要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。
- 4 来稿请在署名下标明:基金项目;作者单位;邮编、所在地、单位名称;作者简介:姓名、出生年月、性别、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和E-mail。
- 5 本刊为基金资助项目和具有国际领先水平的创新性科研成果或国际首报论文开辟“快速通道”,对基金项目论文实行奖励:(1)国家级基金课题论著性论文奖励2000元,短篇论著奖励1000元;(2)省部级基金课题论著性论文奖励1500元,短篇论著奖励600元;(3)各省、自治区、直辖市卫生厅(局)重点课题论著性论文奖励1000元,短篇论著奖励500元。凡基金项目论文,作者应提供基金资助项目证书复印件和单位证明。
- 6 来稿文责自负。根据《著作权法》规定,编辑部有权作文字修改、删节,必要时与作者商量。文稿的著作权属于作者,但发表后的版权归主办单位所有。
- 7 投稿推荐信及基金课题项目合同书复印件请寄:广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。本刊邮箱:E-mail:zgclxyxzz@163.com。邮政编码:530021。电话:0771-2186013。来稿请同时寄付稿件处理费30元(通过邮局汇款)。