

利伐沙班与低分子肝素钙预防全髋关节置换术后深静脉血栓的效果比较

邢贞武*,余德涛,邢祯全,王 雷(三亚市人民医院脊柱关节外科,海南 三亚 572000)

中图分类号 R816.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3247-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.22

摘要 目的:比较利伐沙班与低分子肝素钙预防全髋关节置换术(THA)后深静脉血栓(DVT)的临床效果及安全性。方法:收集我院骨科收治的100例行THA的患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者皮下注射低分子肝素钙注射液0.4 mL,qd;观察组患者口服利伐沙班片10 mg,qd。两组患者均从术后第1天开始治疗,连续治疗10 d。观察两组患者治疗前后凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)]、视觉模拟评分法(VAS)评分及术后深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)发生率,比较两组患者术后出血量及血肿、胃肠道出血等不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者凝血指标及VAS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PT、APTT、TT、D-D水平及VAS评分均显著降低,Fib水平显著升高,且观察组患者VAS评分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者凝血指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者DVT、PE发生率分别为8.00%、7.50%,与对照组的12.00%、4.00%比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者术后出血量为(298.31±52.18)mL,显著低于对照组的(327.40±54.20)mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血肿及胃肠道出血的不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:利伐沙班与低分子肝素钙均能够明显改善患者凝血状态,预防THA后DVT的形成;利伐沙班还能缩短患者疼痛时间,且不会增加不良反应的发生风险。

关键词 利伐沙班;低分子肝素钙;全髋关节置换术;深静脉血栓;凝血功能

Effects Comparison of Rivaroxaban and Low Molecular Weight Heparin Calcium on Deep Venous Thrombosis after Total Hip Arthroplasty

XING Zhenwu, YU Detao, XING Zhenquan, WANG Lei (Dept. of Spinal Surgery, Sanya People's Hospital, Hainan Sanya 572000, China)

- 脉粥样硬化性心脑血管疾病分级预防指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(7):540-545.
- [2] 祝小霞,丁昆东,曾胜煌,等. 冠状动脉狭窄程度与冠心病危险因素的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(3):267-270.
- [3] Wong MC, Zhang DX, Wang HH. Rapid emergence of atherosclerosis in Asia: a systematic review of coronary atherosclerotic heart disease epidemiology and implications for prevention and control strategies[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(4):257-269.
- [4] Taggart DP. Off-pump coronary artery bypass graft in patients with type 2 diabetes: pushing the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Type 2 Diabetes trial too far[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(2):416-418.
- [5] 赵立波,谢代鑫,孙后超,等. 瑞舒伐他汀联合荷丹片治疗老年脑梗死患者颈动脉中重度狭窄的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(11):1140-1142.
- [6] 冯丹,鲁启洪. 荷丹片对老年冠心病伴高脂血症患者血脂及炎性因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(7):926-927.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1):3-22.
- [8] 徐向进,潘长玉,田慧,等. WHO及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人群中应用的分析和评估[J]. 中华内分泌代谢杂志,2002,18(5):357-361.
- [9] Grauballe MB, Ostergaard JA, Schou S, et al. Effects of TNF-alpha blocking on experimental periodontitis and type 2 diabetes in obese diabetic Zucker rats[J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(9):807-816.
- [10] von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, et al. Markers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with microalbuminuria[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(2):248-255.
- [11] 李晓林,李晓梅,陆艳娟,等. 成年糖尿病大鼠重要器官组织SOD、MDA含量变化[J]. 中国老年学杂志,2005,25(4):412-413.
- [12] 赵伟,李婷婷,李莹. 冠心病患者炎性因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(2):207-208.
- [13] 梁伟,赵雅洁,崔佩菁,等. 氧化应激系统对冠心病患者肾功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(5):482-484.

* 主治医师。研究方向:骨科疾病。电话:0898-88273806。E-mail:13307570066@163.com

(收稿日期:2016-10-10 修回日期:2017-05-25)
(编辑:黄 欢)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the clinical efficacy and safety of rivaroxaban and low molecular weight heparin calcium (LMWHA) in the prevention of deep venous thrombosis (DVT) after total hip arthroplasty (THA). METHODS: A total of 100 THA patients selected from orthopedics department of our hospital as research objects were divided into control group and observation group according to random number table, with 50 cases in each group. Control group was treated with LMWHA injection 0.4 mL subcutaneously, qd; observation group was given Rivaroxaban tablet 10 mg orally, qd. Both groups received treatment on the first day after surgery, for consecutive 14 d. Coagulation indexes (PT, APTT, Fib, TT, D-D), VAS score, the incidence of DVT and PE were observed in 2 groups. The postoperative bleeding volume and ADR as hematoma and gastrointestinal bleeding were compared between 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in coagulation indexes or VAS scores between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, PT, APTT, TT and D-D levels, VAS scores of 2 groups were decreased significantly, while Fib levels were increased significantly; VAS score of observation group was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in coagulation indexes between 2 groups ($P>0.05$). The incidence of DVT and PE in observation group were 8.00% and 7.50%, which were significantly lower than 12.00% and 4.00% of control group, with no statistical significance ($P>0.05$). The postoperative bleeding volume of observation group was (298.31 ± 52.18) mL, which was significantly lower than (327.40 ± 54.20) mL of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of hematoma or gastrointestinal bleeding between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Rivaroxaban and LMWHA can significantly improve coagulation state, prevent the generation of DVT after THA. While rivaroxaban is better in shortening pain time without increasing the risk of ADR.

KEYWORDS Rivaroxaban; Low molecular weight heparin calcium; Total hip arthroplasty; Deep venous thrombosis; Coagulation function

全髋关节置换术(THA)已被广泛应用于多种髋部疾病的临床治疗中,是一种减轻患者关节疼痛、改善关节功能的重要手段。在THA后患者易并发深静脉血栓(DVT),发生率高达40%~60%;而最严重的并发症为肺栓塞(PE),发生率为0.5%~2.0%^[1]。针对THA后DVT的发生,临床通常使用低分子肝素钙加以预防,但该药物在临床使用中常伴有皮肤瘀点、局部疼痛和皮下血肿等不良反应^[2]。美国胸科医师协会(ACCP)推荐了利伐沙班、达比加群等药物用于预防THA后DVT^[2]。本研究比较了利伐沙班与低分子肝素钙预防THA后DVT的临床效果,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄60~75岁;(2)初次行THA;(3)术前无抗凝药物禁忌证、下肢血管疾病及静脉血栓;(4)血常规、肝功能及凝血功能均正常;(5)高血压、糖尿病及其他心脑血管疾病均控制良好^[3]。

排除标准:(1)伴有凝血功能障碍,或有出血倾向者;(2)合并器质性病变和严重的造血系统疾病者;(3)精神异常,不能配合完成本研究者;(4)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

收集2014年2月—2016年1月我院收治的100例拟行THA的患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。其中,对照组患者男性25例,女性25例;年龄60~72岁,平均年龄 (66.12 ± 4.31) 岁;病变部位为左髋26例、右髋24例;疾病类型为股骨头坏死13例、股骨颈骨折12例、股骨粗隆骨折18例、骨关节炎7例。观察组患者男性24例,女性26例;年龄60~75岁,平均年龄 (67.23 ± 4.14) 岁;病变部位为左髋25例、右髋25例;疾病类型为股骨头坏死14例、股骨颈骨折10例、股骨粗隆骨折19例、骨关节炎7例。两组患者的性

别、年龄、病变部位和疾病类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均择期行THA,采用硬膜外阻滞麻醉,手术入路为髋关节后外侧入路,均采用生物型固定方式,且给予相同的基础预防和物理预防。两组患者均从术后第1天开始给药,对照组患者皮下注射低分子肝素钙注射液(法国Laboratoire GlaxoSmithKline,注册证号:H20130466,规格:0.2 mL:2 050 AXaIU)0.4 mL, qd;观察组患者口服利伐沙班片(德国Bayer Pharma AG,注册证号:H20140132,规格:10 mg)10 mg, qd。两组患者均连续治疗10 d。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)]和视觉模拟评分法(VAS)评分。凝血指标的检验试剂盒均购自南京比迪生物科技有限公司,严格按照说明书方法操作。VAS评分方法:使用一条长度为10 cm的横线或游动标尺,横线的一端为0,表示无痛;另一端为10,表示剧痛。(2)观察两组患者术后DVT、PE发生情况及术后出血量。DVT诊断标准:下肢出现肿胀、压痛、青紫及皮肤温度升高等;发病急骤,患肢股三角区及小腿有明显压痛;广泛性浅静脉怒张;霍曼征(Homan's征)和尼浩夫征(Neuhof征)阳性;彩色超声显示血栓处的静脉管腔有实质性回音,静脉管腔加压无法压瘪,静脉管腔内血流信号充盈缺损,血流频谱失去期相性改变^[4]。(3)记录两组患者术后血肿、胃肠道出血等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

所有数据以Excel软件录入,应用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后凝血功能指标比较

治疗前,两组患者PT、APTT、Fib、TT、D-D水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者PT、APTT、TT、D-D水平均显著降低,Fib水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of coagulation indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	PT,s	APTT,s	Fib,g/L	TT,s	D-D, $\mu\text{g/mL}$
对照组	50	治疗前	16.81 \pm 1.26	44.51 \pm 5.32	2.56 \pm 0.92	18.93 \pm 2.16	3.23 \pm 0.65
		治疗后	11.52 \pm 1.03*	33.58 \pm 3.18*	4.28 \pm 1.02*	13.52 \pm 1.82*	1.62 \pm 0.22*
观察组	50	治疗前	16.32 \pm 1.46	44.17 \pm 5.49	2.53 \pm 0.84	18.72 \pm 2.31	3.26 \pm 0.48
		治疗后	11.12 \pm 1.13*	33.25 \pm 3.62*	4.13 \pm 1.18*	13.12 \pm 1.53*	1.45 \pm 0.12*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后VAS评分比较

治疗前,两组患者VAS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者VAS评分均显著降低,且观察组评分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后VAS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of VAS score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	50	9.16 \pm 1.21	5.27 \pm 0.91*
观察组	50	9.23 \pm 1.34	3.42 \pm 0.54**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$;vs. control group,** $P < 0.05$

2.3 两组患者术后DVT与PE发生情况比较

观察组患者术后DVT与PE发生率分别为8.00%、7.50%,与对照组的12.00%、4.00%比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组患者术后DVT与PE发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the occurrence of DVT and PE between 2 groups after surgery[case(%)]

组别	n	DVT	PE
对照组	50	6(12.00)	2(4.00)
观察组	50	4(8.00)	3(7.50)

2.4 两组患者术后出血量比较

观察组患者术后出血量为(298.31 \pm 52.18)mL,显著低于对照组的(327.40 \pm 54.20)mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 不良反应

两组患者术后血肿、胃肠道出血等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者术后血肿、胃肠道出血发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the occurrence of hematoma and gastrointestinal bleeding between 2 groups after surgery[case(%)]

组别	n	血肿	胃肠道出血
对照组	50	3(6.00)	2(4.00)
观察组	50	1(2.00)	0(0)

3 讨论

THA是临床上治疗多种髋部疾病的理想方法。然而,THA后患者易发生DVT,严重者易发生PE,这是THA后致死的常见原因。我国THA后发生DVT的概率为18.1%~40.0%,而国外为40%~60%^[5]。Strandness DE等^[6]的研究认为,血液高凝状态、血流缓慢及血管壁损伤是DVT形成的三大因素。其形成机制主要是外伤或手术后患者的造血机制出现异常,血小板逐渐黏附聚集于血管内膜局部,形成的血小板小梁使血流速度减慢,凝血因子逐渐增多,使血液易于凝结;THA本身具有组织破坏性,使机体释放组织因子激活外源性凝血途径;另外,由于患者术后卧床、制动等原因导致下肢血流速度减慢,容易引发DVT。然而,老年人的DVT发病率明显高于其他年龄段患者。这是因为老年人的器官伴有一定程度生理性病变或器质性病变,血液处于高凝状态,所以更容易发生DVT甚至PE。本研究的患者均在60岁以上,是发生DVT的高危人群。因此,采取积极有效的治疗措施预防THA后DVT的形成具有极其重要的意义。

目前,临床预防DVT的常见药物为低分子肝素钙,其剂量单一、使用方便且疗效显著,是预防DVT的首选药物^[7]。然而,低分子肝素钙注射液的治疗过程中,出血的不良反应逐渐显现,主要表现为血性引流液多、血肿的形成及血红蛋白浓度下降,易加重患者的心理负担,影响患者生活质量的提高。因此,有待寻找更加安全有效的预防DVT的方法。

利伐沙班是一种口服的具有高生物利用度的Xa因子抑制剂,其选择性地阻断Xa因子(FXa)的活性位点,且不需要辅因子(如抗凝血酶Ⅲ)即可发挥活性^[8]。利伐沙班通过内源性及外源性途径活化X因子为FXa,在凝血级联反应中发挥了重要作用^[9]。该药主要用于预防髋关节和膝关节置换术后患者DVT和PE的形成,也可用于预防非瓣膜性心房纤颤患者脑卒中和非中枢神经系统性栓塞,降低冠状动脉综合征复发的风险等^[10]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后凝血功能指标水平、DVT和PE发生率,以及术后不良反应发生率与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);VAS评分和术后出血量均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这说明利伐沙班与低分子肝素钙预防DVT、PE发生,改变凝血状态的效果相当,能显著改善患者凝血功能;但利伐沙班还能显著缩短患者疼痛时间,减少出血量,且不会增加不良反应的发生风险。另

布拉氏酵母菌辅助磷酸铝治疗小儿急性腹泻的临床观察

王丹^{1*}, 叶悄红², 郭琴³(1.华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院消化内科, 武汉 430015; 2.华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院超声科, 武汉 430015; 3.华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院普外科, 武汉 430015)

中图分类号 R725.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3250-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.23

摘要 目的:考察布拉氏酵母菌辅助磷酸铝对急性腹泻患儿症状体征消失时间、免疫功能及炎症因子水平的影响。方法:选取我院2013年3月—2016年3月收治的急性腹泻患儿110例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各55例。对照组患儿在常规治疗基础上给予磷酸铝凝胶2.5 g, po, qd;观察组患儿在对照组基础上加用布拉氏酵母菌胶囊0.25 g, po, bid。两组患儿均治疗3 d。比较两组患儿的临床疗效、症状体征(腹泻、腹痛、呕吐及大便常规异常)消失时间与治疗前后的大便频率、大便性状评分、免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、炎症因子(白细胞介素6、白细胞介素10、肿瘤坏死因子 α)水平,以及不良反应发生情况。结果:观察组患儿的总有效率(90.91%)显著高于对照组(70.91%),各症状体征消失时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患儿的大便频率、大便性状评分、免疫功能指标和炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患儿的大便频率、大便性状评分和炎症因子水平均显著低于治疗前,且观察组患儿的大便频率、大便性状评分和炎症因子水平显著低于对照组;CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于治疗前及对照组,CD8⁺显著低于治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但对对照组患儿的免疫功能指标在治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组和观察组患儿口干和便秘的总发生率分别为5.45%、9.09%,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:布拉氏酵母菌辅助磷酸铝治疗小儿急性腹泻可显著改善患儿症状体征,缩短病程,提高机体免疫功能,降低炎症反应水平,且安全性较高。

关键词 布拉氏酵母菌;磷酸铝;小儿急性腹泻;免疫功能;炎症反应

外,由于THA后DVT的形成具有不典型性和隐匿性,所以医师应重视术后无临床症状的DVT患者,避免因漏诊造成患者贻误治疗时机^[1]。除在术后应用利伐沙班或低分子肝素钙等抗凝药物外,还应在术前、中、后各个阶段实施措施全面预防DVT的形成。如术前对患者进行健康宣教,尤其是关于预防DVT的知识,停用促凝血药物;手术采用硬膜外麻醉,术中尽量避免损伤静脉内膜,动作轻柔熟练,适当补液以维持体液平衡;术后应及时抬高患肢,避免血液运行不畅,鼓励患者尽早进行足踝关节运动及主动、被动功能训练^[12-13]。

综上所述,利伐沙班与低分子肝素钙均能够明显改善患者凝血状态,预防THA后DVT的形成;利伐沙班还能缩短患者疼痛时间,且不会增加不良反应的发生风险。但本研究的样本量较小,所得结论具有一定局限性,需要临床进一步研究论证。

参考文献

[1] Lieberman JR, Greets WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty[J]. *J Bone Joint Surg: Am*, 1994, 76(8): 1239-1250.
[2] 杨佐明,戴士峰,王琦,等.低分子肝素钙注射液预防人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成[J].*中国骨与关节损伤杂志*, 2009, 24(2): 157-158.
[3] 刘中岳.利伐沙班在全膝关节置换术后预防下肢深静脉血栓的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2014.

[4] 蒋立新.尿激酶联合利伐沙班治疗下肢深静脉血栓形成疗效观察[J].*山东医药*, 2010, 50(49): 81-82.
[5] Lee GH, Hankey GJ, Ho WK, et al. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis[J]. *Med J Aust*, 2005, 182(9): 476-481.
[6] Strandness DE, Langlois Y, Cramer M, et al. Long term sequelae of acute venous thrombosis[J]. *JAMA*, 2005, 293(10): 1289-1292.
[7] 陈振宇.低分子肝素钙注射液预防人工全髋关节置换术后深静脉血栓的疗效观察[J].*临床合理用药杂志*, 2012, 5(18): 56.
[8] 李芬.利伐沙班治疗深静脉血栓形成的临床观察[J].*中国中医急症*, 2015, 24(3): 551-552.
[9] 付樱,何娟,卢露.利伐沙班对实验动物抗凝抑栓作用的研究[J].*世界中医药*, 2007, 11(6): 367-369.
[10] 陈刚.利伐沙班对全髋关节置换术患者血小板及血流变状态的影响[J].*海南医学院学报*, 2014, 20(11): 1554-1556, 1559.
[11] 卢敏,谢心军,杨少峰,等.丹参制剂对关节置换患者术后凝血功能及D-二聚体的影响[J].*中医药导报*, 2012, 18(5): 23-25.
[12] 赵伟华.溶栓后辅以利伐沙班治疗深静脉血栓疗效分析[J].*亚太传统医药*, 2014, 10(11): 92-93.
[13] 赵信用,朱明双,荣红亮,等.利伐沙班预防人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成临床研究[J].*新中医*, 2010, 42(11): 63-65.

* 住院医师, 硕士。研究方向:肠道微生态、胃肠动力。电话: 027-82308751。E-mail: tira1029@126.com

(收稿日期:2016-12-15 修回日期:2017-04-25)
(编辑:黄欢)