

# 利伐沙班与依诺肝素钠对髋膝关节置换术后 下肢深静脉血栓形成及围手术期隐性失血的影响

易春智<sup>1</sup>, 陈锦伦<sup>2</sup>, 李肇宏<sup>2</sup>, 曾建春<sup>1</sup>, 樊粤光<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510006)

**摘要 目的:**比较利伐沙班与依诺肝素钠对髋、膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成及围手术期隐性失血的影响。**方法:**初次接受髋、膝关节置换手术的患者 102 例,男 42 例、女 60 例;年龄 24~79 岁,中位数 55 岁;全髋置换 72 例 80 髋,全膝置换 30 例 33 膝。随机分为 2 组,利伐沙班组 54 例,术后口服利伐沙班片抗凝;依诺肝素钠组 48 例,术后皮下注射依诺肝素钠抗凝。观察 2 组患者术后下肢深静脉血栓形成及不良反应发生情况,记录 2 组患者失血量并进行比较。**结果:**术后第 5 天,2 组患者实际失血总量、显性失血量、隐性失血量比较,组间差异均无统计学意义[(1433.02 ± 565.31) mL, (1405.13 ± 575.28) mL;  $t = 0.246$ ,  $P = 0.805$ ; (615.28 ± 291.99) mL, (509.28 ± 308.35) mL;  $t = 1.782$ ,  $P = 0.078$ ; (817.74 ± 435.82) mL, (895.85 ± 468.64) mL;  $t = 0.872$ ,  $P = 0.385$ ]。102 例患者切口均甲级愈合,均无下肢深静脉血栓形成发生,未出现消化道出血等不良反应。**结论:**利伐沙班和依诺肝素钠用于初次髋、膝关节置换患者的术后抗凝治疗,均可有效预防下肢深静脉血栓形成的发生,安全性好,两者对围手术期隐性失血的影响相当。

**关键词** 关节成形术,置换;髋;关节成形术,置换;膝;抗凝药;手术后并发症;静脉血栓形成;失血,手术

## Influence of Rivaroxaban and enoxaparin sodium on lower extremity deep venous thrombosis after total hip&knee arthroplasty and perioperative hidden blood loss

YI Chunzhi<sup>1</sup>, CHEN Jinlun<sup>2</sup>, LI Zhaohong<sup>2</sup>, ZENG Jianchun<sup>1</sup>, FAN Yueguang<sup>1</sup>

1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of traditional Chinese medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

2. Guangzhou University of traditional Chinese medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China

**ABSTRACT Objective:** To compare the influence of Rivaroxaban and enoxaparin sodium on lower extremity deep venous thrombosis (DVT) after total hip&knee arthroplasty (THA&TKA) and perioperative hidden blood loss. **Methods:** One hundred and two patients (42 males and 60 females) between the ages of 24 and 79 years (Median = 55 yrs) were recruited. Seventy two patients received THA in 80 hips and 30 patients received TKA in 33 knees. The patients were randomly divided into 2 groups, 54 cases in Rivaroxaban group and 48 cases in enoxaparin sodium group. The patients in Rivaroxaban group were treated with oral application of Rivaroxaban after the surgery for anticoagulation, while the patients in enoxaparin sodium group were treated with hypodermic injection of enoxaparin sodium for anticoagulation. The lower extremity DVT and adverse reactions were observed and compared between the 2 groups after the surgery, and the blood loss were recorded and compared between the 2 groups. **Results:** There was no statistical difference in the actual total blood loss, dominant blood loss and hidden blood loss between the 2 groups at the 5th day after surgery (1433.02 ± 565.31 vs 1405.13 ± 575.28 ml,  $t = 0.246$ ,  $P = 0.805$ ; 615.28 ± 291.99 vs 509.28 ± 308.35 ml;  $t = 1.782$ ,  $P = 0.078$ ; 817.74 ± 435.82 vs 895.85 ± 468.64 ml;  $t = 0.872$ ,  $P = 0.385$ ). All of the patients in the 2 groups got primary healing in the operative incisions and no lower extremity DVT and adverse reactions such as gastrointestinal bleeding were found. **Conclusion:** Both Rivaroxaban and enoxaparin sodium can be used as postoperative anticoagulants in patients who receive THA or TKA for they can effectively prevent lower extremity DVT with high safety, and they have similar effects on the perioperative hidden blood loss.

**Key words** arthroplasty, replacement, hip; arthroplasty, replacement, knee; anticoagulants; postoperative complications; venous thrombosis; blood loss, surgical

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是关节置换术后严重的并发症之一,甚者可危及患者生命。相比物理预防措施,抗凝药物被认为是预防术后并发 DVT 更有效的措施<sup>[1]</sup>。随着关节置换手术的推广,术后抗凝药广泛应用,其所引起的自发性出血等不良反应也越来越受到人们的重视<sup>[2]</sup>。2012 年 10 月至 2013 年 6 月,笔者分别采用利伐沙班片口服和依诺肝素钠皮下注射 2 种方法,对 102 例初次接受全髋关节置换(total hip arthroplasty, THA)或全膝关节置换(total knee arthroplasty, TKA)手术的患者进行术后抗凝治疗,并比较其对术后下肢深静脉血栓形成及围手术期隐性失血的影响,现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 初次行 THA 或 TKA 手术的患者 102 例,男 42 例、女 60 例;年龄 24~79 岁,中位数 55 岁;均为在广州中医药大学第一附属医院住院治疗的患者;THA 72 例 80 髋,TKA 30 例 33 膝。试验方案经医院伦理委员会审核通过。

**1.2 病例纳入标准** ①因膝关节骨关节炎初次接受 TKA,或因股骨头坏死、髋关节骨关节炎初次接受 THA。②同意参与本研究,签署知情同意书。

**1.3 病例排除标准** ①有血液系统疾病史,凝血功能异常者。②合并严重的心肺功能障碍者。③合并肝脏疾病者。④术前 1 个月内接受过药物抗凝治疗者。⑤毒品或酒精依赖者。

**1.4 病例退出标准** ①术后 24 h 补液量 > 2000 mL 者。②术后大便常规检查可见红细胞或潜血试验阳性者。③依从性差,无法完成本研究者。

## 2 方法

**2.1 分组方法** 共纳入初次行 THA 或 TKA 患者 102 例,按就诊日期采用随机数字表随机分为 2 组,利伐沙班组 54 例,依诺肝素钠组 48 例。

**2.2 治疗方法** 所有患者由同一组医生完成手术。

髋、膝关节假体均为德国 LINK 公司生产。单侧置换行腰硬联合麻醉,双侧置换行全身麻醉。THA 患者取侧卧位,采用后外侧纵向切口,均使用非骨水泥假体;TKA 患者取仰卧位,上气囊止血带,采用前正中纵向切口,经髌骨内侧进入。均放置橡胶引流管,术后 48 h 拔除。术后均常规应用抗生素 3 d。术后 12 h 开始抗凝治疗,利伐沙班组采用利伐沙班片(商品名拜瑞妥,德国 Bayer 公司生产,批号 H20120270)口服,每次 10 mg,每日 1 次,共用 14 d;依诺肝素钠组采用依诺肝素钠(商品名克赛,法国 Sanofi 公司生产,批号 H20120601)皮下注射,每次 40 mg,每日 1 次,共用 14 d。

**2.3 失血量计算方法** 记录术中出血量、术后引流流量及输血量。术前及术后第 5 天行血液分析检查,记录红细胞计数、血红蛋白及红细胞比容。根据 Gross 线性方程<sup>[3]</sup>计算失血量。术前血容量 =  $k_1 \times \text{身高}^3(\text{m}) + k_2 \times \text{体质量}(\text{kg}) + k_3$ (男性:  $k_1 = 0.367$ ,  $k_2 = 0.032$ ,  $k_3 = 0.604$ ;女性:  $k_1 = 0.356$ ,  $k_2 = 0.033$ ,  $k_3 = 0.183$ )。实际失血总量 = 术前血容量  $\times$  (术前红细胞比容 - 术后红细胞比容) / 平均红细胞比容 + 输血量。平均红细胞比容 = (术前红细胞比容 + 术后红细胞比容) / 2。显性失血量 = 术中出血量 + 术后引流血量。隐性失血量 = 实际失血总量 - 显性失血量。

**2.4 统计学方法** 应用 SPSS13.0 统计软件处理数据。2 组患者性别、手术方式、手术部位的组间比较,采用  $\chi^2$  检验;年龄、体质量、身高、实际失血总量、显性失血量、隐性失血量的组间比较,采用  $t$  检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 3 结果

2 组患者基线资料比较,组间差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。术后第 5 天,2 组患者实际失血总量、显性失血量、隐性失血比较,组间差异均无统计学意义(表 2)。102 例患者切口均甲级愈合,均无 DVT 发生,均未出现消化道出血等不良反应。

表 1 2 组初次行 THA、TKA 患者基线资料比较

组别	性别(例)		年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体质量( $\bar{x} \pm s$ , kg)	身高( $\bar{x} \pm s$ , m)	手术方式(例)		手术部位(例)	
	男	女				THA	TKA	单侧	双侧
利伐沙班组	21	33	56.61 $\pm$ 14.41	61.97 $\pm$ 10.75	1.60 $\pm$ 0.08	38	16	48	6
依诺肝素钠组	21	27	53.34 $\pm$ 14.77	60.22 $\pm$ 9.12	1.61 $\pm$ 0.06	34	14	43	5
检验统计量	$\chi^2 = 0.248$		$t = 1.131$	$t = 0.881$	$t = 0.668$	$\chi^2 = 0.003$		$\chi^2 = 0.013$	
P 值	0.619		0.130	0.190	0.253	0.959		0.910	

表 2 2 组初次行 THA、TKA 患者失血量比较  $\bar{x} \pm s, \text{mL}$

组别	例数	实际失血总量	显性失血量	隐性失血量
利伐沙班组	54	1433.02 ± 565.31	615.28 ± 291.99	817.74 ± 435.82
伊诺肝素钠组	48	1405.13 ± 575.28	509.28 ± 308.35	895.85 ± 468.64
<i>t</i> 值		0.246	1.782	0.872
<i>P</i> 值		0.805	0.078	0.385

#### 4 讨 论

血液渗入组织间隙及发生溶血是隐性失血的主要机制,其中组织外渗血导致的隐性失血量约占 60%,而溶血导致的隐性失血量约占 40%<sup>[4]</sup>。性别、年龄、体质量指数、止血带及抗凝药物的应用等均是影响隐性失血量的因素<sup>[5-8]</sup>。解剖结构差异、自体血回输及骨水泥的应用也是导致术后隐性失血量增加的原因<sup>[9]</sup>。TKA 术中,止血带松开后短时间内下肢静脉突然扩张反应性充血,导致血管内皮释放组织纤维蛋白溶酶原激活物,使纤维蛋白溶解活性增高,可促进溶血反应的发生;而红细胞过氧化损伤也是发生溶血的一大原因。隐性失血可延长关节置换术后患者的康复时间,影响关节功能恢复,增加并发症发生的几率<sup>[10-12]</sup>。

利伐沙班与依诺肝素钠均为 Xa 因子抑制剂,依诺肝素钠是一种间接 Xa 因子抑制剂,具有显著的抗 Xa 因子和抗 II a 因子作用,主要通过抑制凝血酶的生成而发挥抗凝作用,同时具有明显的溶解血栓作用,用药方式为皮下注射。利伐沙班是一种高选择性、直接抑制凝血因子 Xa 的口服药物,可抑制凝血酶产生和血栓形成<sup>[13]</sup>。依诺肝素钠作为关节置换术后抗凝药物,已在临床广泛应用。利伐沙班临床应用时间较短,但疗效确切、用药方便<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果表明,利伐沙班和依诺肝素钠用于初次髋、膝关节置换患者的术后抗凝治疗,均可有效预防下肢深静脉血栓形成的发生,安全性好,两者对围手术期隐性失血的影响相当。

#### 5 参考文献

[1] Bell TH, Berta D, Ralley F, et al. Factors affecting perioperative blood loss and transfusion rates in primary total joint arthroplasty: a prospective analysis of 1642 patients[J]. Can J Surg, 2009, 52(4): 295-301.

[2] 严格, 肖军, 张赞, 等. 不同抗凝药物对全膝关节置换术后失血量的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(21): 1933-1938.

[3] Gross JB. Estimating allowable blood loss; corrected for dilu-

tion[J]. Anesthesiology, 1983, 58(3): 277-280.

[4] Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty?: Correct blood loss management should take hidden loss into account[J]. Knee, 2000, 7(3): 151-155.

[5] 庞向华, 欧阳建江, 欧兆强, 等. 隐性失血与全髋关节置换术后髋关节功能的相关性及影响因素[J]. 广东医学, 2013, 34(3): 420-422.

[6] 张维平, 康两期, 陈卫, 等. 全髋关节置换术围手术期隐性失血的研究进展[J]. 中医正骨, 2015, 27(8): 61-64.

[7] 米尔阿里木·木尔提扎, 赵巍, 王利, 等. 患者体重指数对全髋关节置换手术时间的影响研究[J]. 实用骨科杂志, 2014, 20(10): 938-941.

[8] 罗涛, 黄伟杰, 吴伟, 等. 肥胖对半髋关节置换术围手术期失血的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(17): 1419-1422.

[9] 王建利. 人工关节置换术后围手术期重要器官栓塞的危险因素分析[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(11): 1593-1594.

[10] 丛宇, 赵建宁, 包倪荣, 等. 隐性失血对全髋关节置换术后功能恢复影响的临床观察[J]. 中国骨伤, 2011, 24(6): 466-468.

[11] 张波, 庞清江, 章海均, 等. 全膝关节置换术后隐性失血的研究进展[J]. 中国骨伤, 2012, 25(9): 788-792.

[12] 李禄, 孙波, 刘世珑. 全髋关节置换及全膝关节置换术后隐性失血的研究进展[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 40-42.

[13] 黄健斌, 曾采采, 丁悦, 等. 利伐沙班与低分子肝素预防髋关节置换术后深静脉血栓形成的疗效对比[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(4): 255-259.

[14] Ajay K Kakkar, Benjamin Brenner, Ola E Dahl, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9632): 31-39.

[15] 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.

(2015-10-28 收稿 2015-11-25 修回)