

低分子肝素预防髋、膝关节手术后 下肢深静脉血栓形成的多中心研究

邱贵兴 杨庆铭 余楠生 翁习生 王凯 李晓林

【摘要】 目的 探讨国人髋、膝关节手术后下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)的发生率及应用低分子肝素预防 DVT 的有效性和安全性。方法 根据入选标准选择 120 例髋、膝关节手术患者,分别在北京、上海、广州三个中心参加该项研究,观察组和对照组分别为 68 例和 52 例。观察组中男 30 例,其中全髋关节置换术 19 例,全膝关节置换术 2 例,动力髋螺钉(DHS) 9 例;女 38 例,其中全髋关节置换术 17 例,全膝关节置换术 17 例,DHS 4 例。对照组中男 21 例,其中全髋关节置换术 19 例,全膝关节置换术 1 例,DHS 1 例;女 31 例,其中全髋关节置换术 15 例,全膝关节置换术 15 例,DHS 1 例。结果 除观察组与对照组女性全髋关节置换术患者术中、术后失血量差异有统计学意义($P < 0.05$)外,其余出血量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。手术前后血红蛋白、血小板、凝血酶原时间及活动度与活化部分凝血活酶时间变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后下肢 DVT 发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总的不良反应发生率为 8.8%(6/68)。结论 低分子肝素可以有效预防髋、膝关节置换术后 DVT 的发生,同时对于已发生的 DVT 有良好的治疗效果,不良反应发生率低。

【关键词】 静脉血栓形成;肝素,低分子量;外科手术;多中心研究

Evaluation of safety and effectiveness of low-molecular-weight heparin in the prevention of deep venous thrombosis in patients undergoing hip or knee operation QIU Gui-xing, YANG Qing-ming, YU Nan-sheng, et al. Department of Orthopaedics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To find out the postoperative deep venous thrombosis (DVT) incidence in Chinese populations undergoing knee or hip surgery, and to evaluate the effectiveness and safety of low-molecular-weight heparin in the prevention of DVT. Methods From February 1998 to April 1999, according to the selection criteria, 120 patients were selected into this study: 68 in the observation group and 52 in the control group. The observation group comprised 30 males and 38 females. The male patients included 19 cases total hip arthroplasty (THA), 2 cases total knee arthroplasty (TKA), and 9 cases dynamic hip screw (DHS). The female patients included 17 cases THA, 17 cases TKA, and 4 cases DHS. In the control group, 21 cases were male, 31 cases were female. The male patients included 19 cases THA, 1 case TKA, and 1 case DHS. The female patients included 15 cases THA, 15 cases TKA, and 1 case DHS. Results There was no significant change between intra- and postoperative bleeding in all the patients but female patients. There was no significant change of Hb, Plt, PT+A and APTT on the fourth and tenth day after surgery ($P > 0.05$). In the observation group, 8 patients had DVT with a rate of 11.8% (8/68). In the control group, DVT occurred in 16 cases with an incidence of 30.8% (16/52). A significant difference in DVT incidence was found between these two groups. The total incidence of side effects in the investigation group was 8.8% (6/68). Conclusion Low-molecular-weight heparin can effectively reduce the incidence of DVT after hip or knee replacements, and has a good result in treating DVT with a low incidence of side effects.

【Key words】 Venous thrombosis; Heparin, low-molecular-weight; Surgical procedures, operative; Multicenter studies

髋、膝关节手术后,下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)是常见的并发症。据文献报道,若不采用预防措施,西方人髋关节置换术后患者

下肢 DVT 的发生率为 45%~70%^[1], 膝关节置换术后 DVT 发生率高达 84%^[2]。既往认为亚洲人髋、膝关节置换术后下肢 DVT 的发生率不如西方人高,为 2.6%~15.3%^[3]。近年来,香港、马来西亚、新加坡等地学者对当地人群关节置换术后 DVT 的发生率进行了研究,其结果分别为 53.3%、62.5%^[4] 与 14%^[5]。

作者单位:100730 中国医学科学院,中国协和医科大学北京协和医院骨科(邱贵兴、翁习生);上海瑞金医院骨科(杨庆铭、王凯);广州医学院第一附属医院骨科(余楠生、李晓林)

DVT 的后果不尽相同,轻者引起下肢肿胀、疼痛,住院时间延长,影响功能康复;重者可因肺栓塞而导致死亡。国内曾有髌、膝关节置换术后 DVT 发生情况的报道,但是样本量较小,且非随机、对照的多中心研究。

我科与上海瑞金医院、广州医学院第一附属医院,于 1998 年 2 月至 1999 年 4 月对中国人髌、膝关节手术后 DVT 的发生率及应用低分子肝素预防 DVT 进行多中心研究。

资料与方法

一、病例选择

(一)入选标准:(1)因各种原因行髌、膝关节手术(尤其是人工关节置换术)的患者,男女不限;(2)年龄 > 40 岁;(3)体重 45~100 kg;(4)术前彩色多普勒检查双下肢 DVT(-);(5)患者知情同意。

(二)排除标准:(1)年龄 < 40 岁;(2)体重 < 45 kg 或 > 100 kg;(3)术前彩色多普勒检查双下肢 DVT(+);(4)凝血酶原活动度 < 60%;(5)曾经发生过血栓;(6)血小板 < 100 × 10⁹/L;(7)患者拒绝参加。

(三)剔除标准:(1)对低分子肝素耐受性差;(2)有明显出血倾向;(3)有静脉造影禁忌证,如造影剂过敏等。

二、一般资料

本研究为随机空白对照研究,根据上述标准选择病例 120 例,分别在北京协和医院骨科、上海瑞金医院骨科和广州医学院第一附属医院骨科接受治疗,其中北京协和医院 48 例,上海瑞金医院 32 例,广州医学院第一附属医院 40 例。

三、治疗方法

(一)治疗药品:低分子肝素采用速碧林针剂,规格为 0.3、0.4、0.6 ml 三种,均由塞诺菲公司提供。

(二)治疗方法:观察组(速碧林预防组),术前 12 h 于患者腹部皮下注射速碧林 0.3、0.4 或 0.6 ml(根据患者体重选择所用速碧林剂量,体重 50 kg 者用 0.3 ml; 80 kg 者用 0.6 ml; 介于二者之间,则用 0.4 ml)。术后每天注射一次,剂量同术前,共治疗

10 d;对照组不采用任何预防方法。两组患者治疗前均做血、尿常规、肝肾功能及双下肢彩色多普勒检查,术后第 4、10 天分别查血、尿常规、凝血酶原活动度,术后第 12 天时做双下肢静脉造影检查。

四、观察项目

- (一)术后患者出血情况。
- (二)术后血红蛋白及血小板变化情况。
- (三)凝血酶原活动度。
- (四)双下肢 DVT 发生情况。

五、DVT 诊断标准

按照 Colnan 等主编《Hemostasis and thrombosis》中提出的诊断标准,由放射科医生按双盲阅片,判断结果。

具体 DVT 诊断标准分两种,可靠标准:静脉管腔内持续固定的充盈缺损;参考标准:静脉管腔内节段性充盈缺损或膝上深静脉充盈缺损。

六、统计学处理

每项观察指标以成组设计 t 检验进行分析,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

一、一般情况

根据入选标准,共有 120 例患者分别在三个中心参加该项研究,观察组和对照组各为 68 例和 52 例。具体情况见表 1。

二、术中、术后出血情况

观察组与对照组具体结果见表 2。除观察组与对照组女性全髌关节置换患者术中、术后失血量差异有统计学意义(P < 0.05)外,其余出血量差异均无统计学意义(P > 0.05)。

三、手术前后血红蛋白及血小板变化情况

结果见表 3、4。观察组与对照组,术后第 4 天与第 10 天,血红蛋白及血小板变化差异均无统计学意义(P > 0.05)。但观察组和对照组患者均在术后第 4 天发生血红蛋白轻度下降,至术后第 10 天均恢复到术前水平。

四、手术前后凝血酶原时间及活动度(PT+A)、

表 1 患者一般情况

分组	性别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重($\bar{x} \pm s$, kg)	手术方法(例数)		
				全髌关节置换	全膝关节置换	动力髌螺钉(DHS)
观察组	男(n=30)	65.07 ± 8.06	69.00 ± 9.06	19	2	9
	女(n=38)	65.26 ± 8.37	61.63 ± 12.01	17	17	4
对照组	男(n=21)	65.25 ± 10.21	67.81 ± 9.36	19	1	1
	女(n=31)	65.46 ± 9.16	61.36 ± 12.01	15	15	1

表 2 术中、术后出血情况 (ml)

分组	性别	手术方法		合计
		全髋关节置换	全膝关节置换	
观察组	男 (n=30)	943.29 ± 495.40	400	820.00 ± 447.63 (100~1900)
	女 (n=38)	905.29 ± 476.97	450.00 ± 224.30	685.14 ± 424.64 (50~1920)
对照组	男 (n=21)	831.61 ± 575.95	1320	904.21 ± 540.88 (250~1950)
	女 (n=31)	760.67 ± 410.00	448.25 ± 282.99	646.96 ± 401.51 (100~1920)

表 3 120 例患者手术前后血红蛋白的变化情况 (g/L)

分组	性别	术前	术后 4 天	术后 10 天	P 值
观察组	男 (n=30)	127.08 ± 21.74	126.20 ± 21.28	131.40 ± 19.17	>0.05
	女 (n=38)	123.60 ± 9.14	119.50 ± 7.86	120.10 ± 11.06	>0.05
对照组	男 (n=21)	126.50 ± 21.21	126.00 ± 28.28	127.50 ± 21.21	>0.05
	女 (n=31)	120.54 ± 12.10	117.08 ± 11.24	117.54 ± 12.02	>0.05

表 4 120 例患者手术前后血小板的变化情况 (×10⁹/L)

分组	性别	术前	术后 4 天	术后 10 天	P 值
观察组	男 (n=30)	220.20 ± 53.04	242.80 ± 75.13	254.20 ± 109.39	>0.05
	女 (n=38)	198.57 ± 86.76	224.71 ± 86.10	252.00 ± 105.00	>0.05
对照组	男 (n=21)	188.00 ± 48.99	195.00 ± 21.21	184.50 ± 51.92	>0.05
	女 (n=31)	184.00 ± 29.13	178.00 ± 29.72	190.57 ± 38.06	>0.05

表 7 120 例患者手术前后凝血酶原活动度 (%)

分组	病例数	术前	术后 4 天	术后 10 天	P 值
观察组	68	107.75 ± 19.85	106.71 ± 6.13	106.50 ± 4.00	>0.05
对照组	52	106.13 ± 19.64	106.84 ± 17.30	109.90 ± 15.84	>0.05

活化部分凝血活酶时间 (APTT) 改变情况

结果见表 5-7。观察组与对照组术后第 4 天及第 10 天凝血酶原时间及活动度、活化部分凝血活酶时间变化差异均无统计学意义 (P>0.05)。

五、DVT 发生情况

观察组手术后发生下肢 DVT 8 例, 发生率为 11.8% (8/68)。其中 3 例发生于全膝关节置换术后, 均为女性; 5 例发生于全髋关节置换术后, 男 4 例, 女 1 例。6 例血栓发生于手术侧腓静脉, 为不完全性血栓, 住院期间无临床症状, 未予治疗; 另 2 例发生于手术侧股静脉上端, 临床症状为患肢肿痛、发热。经速碧林 0.6 ml 皮下注射, 每天 1 次, 治疗 10 d 后临床症状消失。再次行静脉造影, 发现血栓部位再

通。对照组手术后发生 DVT 16 例, 发生率为 30.8% (16/52)。其中 6 例发生于全膝关节置换术后, 均为女性, 都发生在手术侧; 发生于股静脉近端 2 例, 腓静脉 4 例。10 例发生于全髋关节置换术后, 男 8 例, 女 2 例; 7 例发生于手术侧腓静脉, 3 例发生于手术侧股静脉上端。14 例无症状, 未予治疗; 2 例出现临床症状, 即患肢疼痛、肿胀, 经速碧林 0.6 ml 皮下注射, 每天 1 次, 治疗 10 d 后临床症状消失, 再次血管造影显示血栓再通。两组患者术后下肢 DVT 发生率差异有统计学意义 ($\chi^2=6.65, P<0.01$, 表 8)。

表 5 120 例患者手术前后凝血酶原时间 (s)

分组	病例数	术前	术后 4 天	术后 10 天	P 值
观察组	68	10.90 ± 0.68	10.75 ± 0.29	10.65 ± 0.35	>0.05
对照组	52	10.80 ± 0.71	10.84 ± 0.31	10.74 ± 0.37	>0.05

表 6 120 例患者手术前后活化部分凝血活酶时间 (s)

分组	病例数	术前	术后 4 天	术后 10 天	P 值
观察组	68	27.43 ± 3.40	25.43 ± 2.45	25.59 ± 2.96	>0.05
对照组	52	28.10 ± 3.26	26.24 ± 3.17	26.60 ± 3.40	>0.05

六、不良反应

表 8 两组 DVT 发生率比较

组别	发生 DVT 人数	无 DVT 人数	合计
观察组	8	60	68
对照组	16	36	52
合计	24	96	120

观察组有 4 例患者于术后第 3 天出现手术侧膝部及小腿上段大片皮下淤血, 持续 5~7 d, 逐渐减轻, 未予特殊治疗, 也未停用速碧林; 另有 2 例手术后第 4 天发生伤口内血肿, 均经再次手术清除积血, 其中 1 例伤口内小血管结扎线脱落, 重新结扎止血, 另 1 例无明显出血点。其余病例均无不良反应发生。观察组总的不良反应发生率为 8.8%(6/68)。

讨 论

髌、膝部手术, 尤其人工关节置换术后下肢 DVT 的发生率较高, 文献报道为 45%~84%。DVT 不仅会影响手术效果、延长患者住院时间, 也会增加患者经济负担, 严重时可引起肺栓塞甚至导致死亡。因此, 国外有学者建议对髌、膝手术患者常规进行华法令、肝素等预防性治疗。许多研究显示, 低分子肝素可以有效预防髌、膝部手术后下肢 DVT 的发生, 而不增加出血倾向。速碧林是一种由普通肝素通过亚硝酸分解、强化而成的低分子肝素钙盐, 平均相对分子质量为 4500。其窄谱低分子量的分布显著优于常规肝素, 具有显著的抗 α 因子和抗 α 因子的作用。目前认为其主要是通过抑制凝血酶的生成而发挥作用, 同时具有明显的溶解血栓作用; 而且对血小板的功能影响较小, 很少会引起出血。

本临床研究结果表明, 观察组与对照组中 DVT 的发生率分别为 11.8%和 30.8%, 两者差异有统计

学意义($P < 0.05$), 速碧林有明显预防 DVT 的作用。同时, 其对血栓的治疗效果是明确的, 本研究中观察组和对照组分别有 2 例症状性 DVT 发生, 经低分子肝素治疗之后, 临床症状消失, 且血管造影显示血栓部位已再通。另外, 速碧林无论是在预防还是治疗 DVT 时均无明显不良反应发生, 而且引起出血的危险性较小。对照组与观察组术中、术后失血量除女性全髌关节置换术患者外, 差异均无统计学意义。观察组仅有 4 例出现皮下淤血, 且程度较轻、持续时间短, 未给予特殊处理。

低分子肝素可以有效预防髌、膝关节置换术后 DVT 的发生, 同时对于已发生的 DVT 有良好的治疗效果, 不良反应发生率低。

参 考 文 献

- 1 Swayze OS, Nasser S, Roberson JR. Deep venous thrombosis in total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am*, 1992, 23: 359-364.
- 2 Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, et al. Deep-vein thrombosis following total knee replacement: an analysis of 638 arthroplasties. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1984, 66: 194-201.
- 3 Bahal V. DVT: risk factors. *Asian Thrombosis News*, 1997, 2.
- 4 Heng LL. Deep vein thrombosis. Rationale for prophylactic treatment. *Asian Thrombosis News*, 1997, 3.
- 5 Fong SY. Low-molecular-weight-heparin (LMWH) prophylaxis in total knee replacements. *SGH Proceeding*, 1998, 7: 3-10.

(收稿日期: 2005-11-24)

(本文编辑: 马英)

- 消息 -

第二届国际创伤骨科高峰论坛通知

由《中华创伤骨科杂志》编辑部、中华医学会骨科学分会创伤骨科学组、香港骨科医学会和中华骨科交流学会(台湾)联合主办, 南方医科大学附属南方医院承办的第二届国际创伤骨科高峰论坛定于 2007 年 3 月 23 至 26 日在广州白云国际会议中心召开。

本届论坛的主题为: 中青年骨科医生论坛, 旨在为骨科中青年医生提供一个独立展示其学术水平、青春才俊的学术舞台和良好机会。论坛由国内外知名专家组成专家评讲团, 对每个主题进行精彩点评, 其权威性、导向性及其独特的组织形式为本届论坛的一大亮点。本届论坛将特别强调学术互动、注重讨论的重要性, 讲讨比例为 1:1。出席本届论坛的将有来自美国、法国、德国、东南亚各国及国内著名的骨科专家

与学者。

一、征文内容

(1) 创伤骨科基础研究, (2) 计算机辅助骨科技术, (3) 微创骨科技术, (4) 创伤骨科新技术, (5) 关节外科新技术, (6) 运动创伤新技术, (7) 脊柱、脊髓损伤治疗新技术。

二、投稿及注册报名

(1) 电子邮件投稿: chinjot@yahoo.com.cn。(2) 信函投稿(附软盘): 广州市广州大道北 1838 号南方医科大学南方医院《中华创伤骨科杂志》编辑部聂兰英收, 邮政编码: 510515。(3) 网络投稿: 登录 www.isfot.org 投稿, 同时可详细了解论坛的相关信息, 并可进行参会注册等。(4) 投稿截止日期: 2006 年 12 月 31 日。(5) 联系电话: (020) 61641748, 61360066。