

亚洲人群低分子肝素预防全膝关节置换术后深静脉血栓形成有效性和安全性的 Meta 分析

郑少芳^{1,2}, 胡永芳¹ (北京大学, 1. 第三医院药剂科; 2. 药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

[摘要] 目的: 评价亚洲人群低分子肝素预防全膝关节置换术后深静脉血栓形成的有效性和安全性。方法: 计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、EMBASE、CNKI、CBM 以及万方数据库, 纳入相关文献。用 Revman 5.0 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 6 篇研究($n=1178$), 实验组 568 例, 对照组 610 例。比较低分子肝素组与对照组的的有效性和安全性, 结果显示: 深静脉血栓形成发生率分别为 23.0% 和 27.9% [Odds Ratio(OR)=0.29, $P<0.01$]; 肺栓塞发生率为 0.4% 和 0.5% [Risk Difference(RD)=0, $P=0.61$]; 出血发生率分别为 6.8% 和 3.3% (RD=0.02, $P=0.20$); 大出血发生率分别为 1.2% 和 0.7% (RD=0, $P=0.79$)。异质性检验表明, 各研究之间均不存在异质性差异。结论: 现有研究显示低分子肝素对亚洲人群全膝关节置换术后深静脉血栓形成的预防有效, 且安全性好。但仍需更多高质量、大规模的临床随机对照试验, 以提供更可靠的证据。

[关键词] 深静脉血栓形成; 全膝关节置换术后; 低分子肝素; 系统评价; Meta 分析

[中图分类号] R973 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2011)06-0483-05

Prophylaxis of LMWH for deep venous thrombotic after total knee arthroplasty in Asian patients: Meta-analysis

ZHENG Shao-fang^{1,2}, HU Yong-fang¹ (1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy; Peking University, Beijing 100191 China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of prophylactic use of low-molecular-weight heparin(LMWH) for deep venous thrombotic (DVT) after total knee arthroplasty (TKA) in Asian patients. **METHODS** Pubmed, Cochrane Library, EMBASE, CNKI, CBM and Wanfang Data were searched by computer for investigating the efficacy and safety of prophylactic use of LMWH for DVT after TKA in Asian patients. Limited time from 1979 to 2009.9. A meta-analysis was performed with the Review Manager 5. **RESULTS** Six literatures were included ($n=1,178$), 2 in Chinese, 4 in English. Comparing the LMWH group($n=568$) with the control group($n=610$), the results of Meta-analysis showed as follow: ① the incidence of DVT: LMWH could prevent DVT after TKA effectively [Odds Ratio(OR)=0.32, 95%CI(0.22, 0.45), $P<0.01$]; ② the incidence of pulmonary embolism (PE): the result of Meta-analysis demonstrated that the PE incidence had no statistical difference [Risk Difference(RD)=0, 95%CI(-0.02, 0.01), $P=0.61$]; ③ the bleeding incidence: there was no statistical difference between LMWH group and control group [RD=0.02, 95%CI(-0.01, 0.05), $P=0.20$]; ④ the incidence of massive haemorrhage: the result of analysis showed that incidence had no statistical difference [RD=0, 95%CI(-0.02, 0.02), $P=0.79$]. There was no heterogeneity. **CONCLUSION** The studies demonstrated that LMWH can provide effective and safe prophylaxis of DVT after TKA in Asian patients.

KEY WORDS deep vein thrombosis; total knee arthroplasty; low-molecular-weight heparin; systematic review; meta-analysis

深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)是全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)后最常见的并发症。欧美国家研究发现, TKA 术后, 如不采取任何预防措施, 下肢 DVT 的发生率为 40%~84%^[1]。以前亚洲国家研究发现该发生率为 8.4%, 认为亚洲人群下肢 DVT 发生率要远低于西方人群, 且由于抗凝出血风险, 认为 TKA 术后没有必要预防使用低分子肝素(Low-Molecular-Weight Heparin, LMWH)^[2]。但是最近研究发现亚洲人群

TKA 术后, 不采取任何预防措施, DVT 发生率为 48.6%~63.6%^[3-5]; 国内研究报道 DVT 发生率为 58.2%^[6]; 并且研究发现 DVT 的形成与肺栓塞(pulmonary embolism, PE)明显相关^[7]。

国外已有系统评价研究了 LMWH 预防关节置换术后 DVT 的有效性和安全性^[8-10]。但在亚洲地区, 尤其在国, 由于对 DVT 没有引起重视、担心术后抗凝预防的出血风险, 因此临床尚缺乏相应指南。鉴于膝关节置换术后抗凝预防的重要性, 而目

[作者简介] 郑少芳, 女, 硕士, 电话: 010-82265740, E-mail: shaofang923@yahoo.com.cn [通讯作者] 胡永芳, 副教授, 电话: 010-82265740

E-mail: hhyx66@yahoo.com.cn

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

前尚无亚洲人群相关的 Meta 分析研究数据。故采用 Meta 分析研究亚洲人群低分子肝素预防 TKA 术后 DVT 的有效性和安全性, 以期获得客观、科学的循证证据, 为临床开展 LMWH 用于 TKA 术后 DVT 的预防提供一定信息。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 国内、外有关亚洲人群 LMWH 预防 TKA 术后 DVT 有效性和安全性的临床随机对照研究(Randomized Controlled Trials, RCT)。

1.1.2 研究对象 纳入研究对象为应用 LMWH 预防 TKA 术后的患者, 患者年龄、性别不限; 患者需接受影像学诊断, 其中 DVT 的诊断通过多普勒彩超(Doppler)或静脉造影(Venography), PE 的诊断通过肺灌注扫描等。

1.1.3 干预措施 将 TKA 术后患者随机分为 LMWH 组(实验组)、对照组, 其中将没有接受药物预防的患者纳入对照组(包括安慰剂组、机械性预防组以及无任何措施组)。机械性预防组包括有梯度压力弹力袜(graded compression stockings, GCS)、间歇充气加压装置(intermittent plantar compression, IPC)、足踝泵(foot-pump)等。

1.1.4 评价指标 DVT 发生率, PE 发生率, 出血发生率以及大出血发生率。

1.1.5 语种 限制为中文或英文。

1.1.6 排除标准 综述; 病例报道; 重复发表; 无法获得任何一个评价指标; 回顾性研究; 非亚洲人群。

1.2 检索策略 计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、荷兰医学文摘(EMBASE)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库, 检索时间从 1979 年—2009 年 9 月。中文检索词: 低分子肝素, 抗凝药物, 全膝关节置换术后, 预防, 深静脉血栓形成, 肺栓塞, 肺动脉栓塞。英文检索词: anticoagulants, low-molecular-weight-heparin, low molecular weight heparin, LMWH, total knee arthroplasty, total knee, total knee replacement, prevention, thromboembolic prophylaxis。

1.3 资料提取 使用改良 Jadad 量表进行质量评价(1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量), 从以下方面进行评价: 随机序列产生; 分配隐藏; 盲法; 患者入选和剔除标准。

由两名评价员(郑少芳和胡永芳)按照上述标准独立纳入文献和提取资料, 而后交叉核对, 意见不一致时通过讨论解决。

1.4 统计学分析 由两名评价员独立输入数据, 采

用 Cochrane 协作网提供的专用软件 Revman 5.0 进行 Meta 分析。首先, 用 Mantel-Haenszel, chi-squared test 进行异质性检验, 如果同质性好时($P \geq 0.05$, $I^2 \leq 25\%$), 采用固定效应模型进行数据合并分析; 若存在异质性($P < 0.05$, $I^2 > 25\%$), 考察异质性的来源, 去除异质性; 若异质性仍存在, 而各研究之间具有临床同质性, 则采用随机效应模型分析; 若研究间存在明显临床异质性, 不能合并, 则采用描述分析; 结果以比值比(OR)图、危险差(RD)图的形式描述、小结和分析。存在异质性时, 进行敏感性分析和(或)亚组分析, 判断结果的稳定性和可靠性。

2 结果

2.1 纳入研究的特征 按照检索策略初次检索到相关文献 4 494 篇, 通过阅读文题、摘要和全文最终纳入 6 篇, 中文 2 篇, 英文 4 篇, 文献筛选流程见图 1。各研究的基本特征见表 1、表 2, 所有研究均为 RCT。

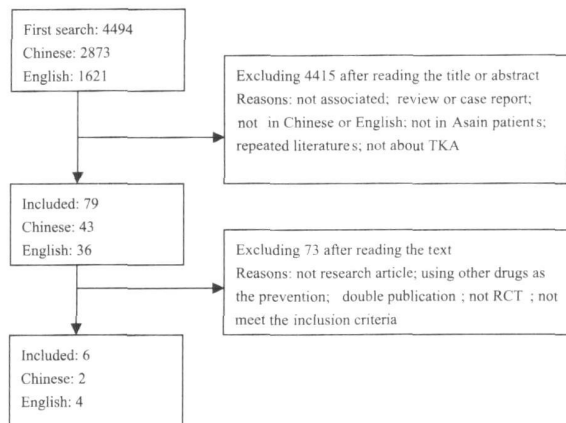


图 1 文献筛选流程

Fig1 Flow diagram showing the results of the literature search, inclusion of trials for Meta-analysis

2.2 有效性分析

2.2.1 DVT 发生率比较 比较纳入的 6 篇研究^[11-16], LMWH 组 DVT 发生率为 23.0% (123/534), 对照组为 27.9% (170/610)。异质性检验结果显示, 各研究之间不存在异质性差异($P = 0.64$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型。Meta 分析显示, LMWH 组 DVT 发生率明显低于对照组[OR = 0.32, 95% CI(0.22, 0.45), $P < 0.01$], 见图 2。

亚组分析显示, 那屈肝素组(fraxiparine)与对照组相比, 能明显降低 DVT 发生率[OR = 0.26, 95% CI(0.14, 0.47), $P < 0.01$]; 依诺肝素组(enoxaparin)与对照组相比, 能显著降低 DVT 发生率[OR = 0.35, 95% CI(0.22, 0.56), $P < 0.01$]

2.2.2 PE 发生率比较 比较纳入的 6 篇研究^[11-16],

表 1 文献特征表

Tab 1 Study demographics and clinical details

文献	国籍	人数	诊断时间/d	平均住院天数/ d	预防方法	治疗	评分
Yang G[11]	Chinese	38	7 d	> 7 d	LMWH(14/ 19) None(24/ 34)	100 AXa IC U° kg ⁻¹ , 3 d; 150 AXa IC U° kg ⁻¹ , 4 d None	3
Qiu GX[12]	Chinese	35	12 d	> 10 d	LMWH(19) None(16)	0.3 mL for ≤50 kg; 0.6 mL for ≥80 kg; others 0.4 mL None	2
Fong YK[13]	Singapore	200	7 d	NA	LMWH(100) None(100)	NA None	1
Wang CJ[14]	Chinese	101	5~7 d	> 7 d	LMWH(50) None(51)	NA None	3
Fuji T[15]	Japanese	364	15 d	> 14 d	LMWH(95) LMWH(89) LMWH(91) Placebo(89)	20 mg s. c bid 20 mg s. c qd 40 mg sc qd NA	5
Chin PL[16]	Chinese/ M alay/ In- dian	440	NA	> 7 d	LMWH(110) GCS(110) IPC(110) None(110)	40 mg s. c daily GCS to both legs 45~52 mmHg, 1 min None	3

表 2 文献特征表(续)

Tab 2 Study on demographics and clinical details(cont.)

文献	预防方法	DVT n/ n(%)	Proximal n/ n(%)	PE n/ n(%)	出血 n/ n(%)	大出血 n/ n(%)
Yang G[11]	LMWH (Fraxiparin e)(14/ 19)	26. 3(5/ 19)	NA	0	0	0
	N one(24/ 34)	55. 9(19/ 34)	NA	0	0	0
Qiu GX[12]	LMWH (Fraxiparin e)(19)	3/ 19(16)	NA	0	NA	NA
	N one(16)	6/ 16(38)	2/ 16(13)	0	NA	NA
Fong YK[13]	LMWH (Fraxiparin e)(100)	0	0	0	0	0
	N one(100)	14/ 100(14)	5/ 100(5)	0	0	0
Wang CJ[14]	LMWH (Fraxiparin e)(50)	25/ 50(50)	1/ 50	0	NA	NA
	N one(51)	36/ 51(71)	3/ 51	0	NA	NA
Fuji T[15]	LMWH (Enoxaparin)(84)	25/ 84(29. 8)	0	0	13/ 95(13. 7)	3/ 95(3. 2)
	LMWH (Enoxaparin)(78)	34/ 78(43. 6)	6/ 78(7. 7)	1/ 78(1. 3)	5/ 89(5. 6)	0/ 89(0)
	LMWH (Enoxaparin)(74)	25/ 74(33. 8)	3/ 74(4. 1)	1/ 74(1. 4)	7/ 91(7. 7)	1/ 91(1. 1)
	Placebo(79)	48/ 79(60. 8)	6/ 79(7. 6)	1/ 79(1. 3)	8/ 89(9. 0)	4/ 89(4. 5)
Chin PL[16]	LMWH (Enoxaparin)(110)	6/ 110(6)	1/ 110(1)	0	9/ 110(9)	2/ 110(2)
	GCS(110)	14/ 110(13)	1/ 110(1)	1/ 110(1)	3/ 110(3)	0
	IPC(110)	9/ 110(8)	0	0	4/ 110(4)	0
	N one(110)	24/ 110(22)	3/ 110(3)	1/ 110(1)	3/ 110(3)	0

NA= not available; LMWH= low-molecular-weight heparin; DVT= deep vein thrombosis; PE= pulmonary embolism; GCS= graduated compression stockings; IPC= intermittent plantar compression

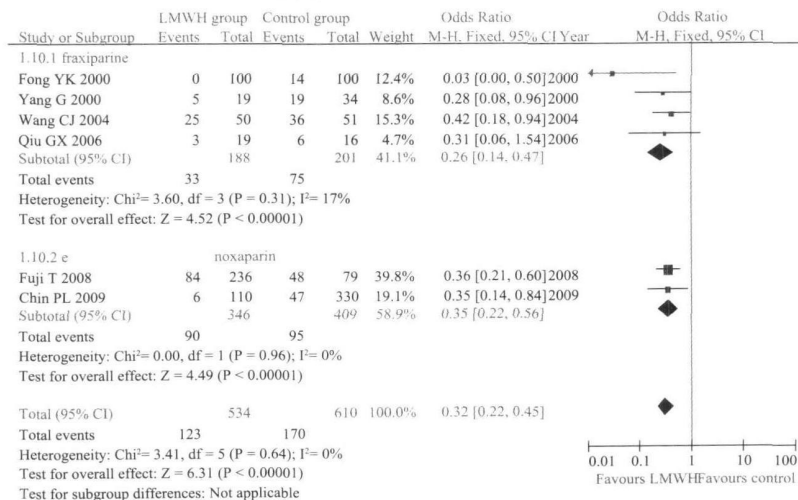


图 2 低分子肝素组和对照组 DVT 发生率比较的 Meta 分析

Fig 2 Comparison of the incidence of DVT between LMWH group and control group

LMWH 组 PE 发生率为 0.4% (2/534), 对照组 PE 发生率为 0.5% (3/610)。异质性检验显示各研究之间无异质性差异 ($P=1.00, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 结果表明两组间 PE 发生率差异无显著 [RD = -0.00, 95% CI (-0.02, 0.01), $P=0.61$]。

2.3 安全性分析

2.3.1 出血发生率比较 由于有两项研究^[12, 14]缺乏安全性评价指标, 最终仅有 4 篇研究^[11, 13, 15-16]纳入安全性分析, LMWH 组出血发生率为 6.8% (34/499), 对照组为 3.3% (18/543)。异质性检验结果显

示, 各研究间无异质性差异 ($P=0.11, I^2=51%$), 采用固定效应模型。LMWH 组出血比例较高, 但两组间差异无显著性 [RD = 0.02, 95% CI (-0.01, 0.05), $P=0.20$]。

2.3.2 大出血发生率比较 比较纳入 4 篇研究^[11, 13, 15-16], LMWH 组大出血发生率为 1.2% (6/499), 对照组为 0.7% (4/543)。异质性检验显示, 各研究间无异质性差异 ($P=0.30, I^2=18%$), 采用固定效应模型。两组间大出血发生率差异无显著性 [RD = 0, 95% CI (-0.02, 0.02), $P=0.79$], 见图 3。

亚组分析显示, 那屈肝素组 (fraxiparine) 与对

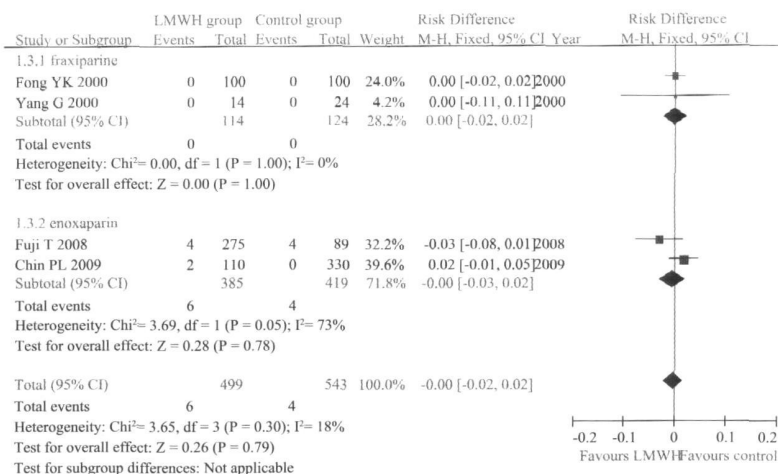


图 3 低分子肝素组和对照组大出血发生率比较的 Meta 分析

Fig 3 Comparison of the incidence of massive haemorrhage between LMWH group and control group

照组相比, 两组间差异无显著性 [RD = 0, 95% CI (-0.02, 0.02), $P=1.00$]; 依诺肝素组 (enoxaparin) 与对照组相比, 两组间差异也无显著性 [RD = 0, 95% CI (-0.03, 0.02), $P=0.78$]。

3 讨论

3.1 LMWH 与 TKA 术后 DVT 发生的关系 研究表明, LMWH 与华法林相比更能有效降低关节置换术后 DVT 发生率, 而且 LMWH 起效快, 无需监测^[1]。因而, 西方国家将 LMWH 作为预防 TKA 术后 DVT 的常规用药, 并列入指南中。本研究结果显示 LMWH 组 TKA 术后 DVT 发生率为 23.0%, 对照组为 27.9% ($P<0.01$), 表明在亚洲人群中 LMWH 也能有效地预防 TKA 术后 DVT 的发生, 与西方国家结论相一致^[8-10]。而在 PE 发生率方面, 两组间发生率都极低, 无统计学意义, 这与西方研究结果也一致^[8-10]。Fuji 等^[15]研究了不同剂量 enoxaparin 组, 结果显示, 20 mg qd, 40 mg qd 及 20 mg bid, DVT 发生率分别为 43.6%, 33.8% 以及 29.8%。这项研究提示用法、用量的不同, 其 DVT

发生率亦有差异, 20 mg bid 给药方案可能最佳, 但还需考虑出血风险。

3.2 LMWH 与 TKA 术后出血的关系 西方国家研究发现, 尽管 LMWH 在预防关节置换术后 DVT 发生率方面较华法林有效, 但是认为 LMWH 较易引起出血事件; 在美国, 仍将华法林作为预防关节置换术后 DVT 的一线抗凝药物^[1]。在亚洲国家, 尤其是中国, 也是由于考虑 LMWH 的出血风险以及出院后患者的依从性差, 而在 TKA 术后没有应用 LMWH 预防^[1]。

但是本系统评价发现亚洲人群中, LMWH 组和对照组之间的出血发生率分别为 6.8%, 3.4% ($P=0.30$), 大出血发生率分别为 0.7% ($P=0.79$), 两组间差异均无显著性。结果表明, 亚洲人群使用 LMWH 是较为安全有效的。这也与西方人群荟萃分析结果相一致^[8-9]。

亚组分析间接比较了那屈肝素和依诺肝素, 结果显示, 两者的有效性和安全性相当, 与对照组相比, 其疗效差异都有显著性, 而安全性相当。但纳入

研究小,且欠缺直接比较的数据,仍需大规模、直接比较的随机对照研究提供证据。

3.3 本系统评价结果的临床意义 以往研究表明,亚洲人群 TKA 术后 DVT 的发生率确实远低于西方国家报道^[2,13],但是近几年研究发现亚洲人群的相关发生率也在逐渐增加^[3-5,7,17-19],甚至跟西方国家的相近^[4],在国内低风险人群中进行的一项前瞻性研究发现 TKA 术后 DVT 发生率也达到 31%^[17],因而 TKA 术后有必要预防 DVT 发生。

本研究评价结果显示,低分子肝素能有效地预防全膝关节置换术后深静脉血栓形成的发生,与国内专家建议相一致^[20]。但是本系统评价纳入研究的规模都比较小,纳入文献 Jadad 评分值偏低(见表 1),文献质量有待提高,尚需高质量、多中心的随机对照试验提供更可靠的依据。

参考文献:

[1] 田华. 关节置换术后深静脉血栓形成的预防与治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(3): 31-34.

[2] 阎冰, 张春雨. 彩色多普勒超声早期监测人工关节术后深静脉血栓的价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2000, 9(6): 365-366.

[3] Fujita S, Hinota S, Oda T, *et al.* Deep venous thrombosis after total hip or total knee arthroplasty in patients in Japan[J]. Clin Orthop Relat Res, 2000, 375: 168-174.

[4] Wang CJ, Wang JW, Chen LM, *et al.* Deep vein thrombosis after total knee Arthroplasty[J]. J Formos Med Assoc, 2000, 99(11): 848-853.

[5] Pivella F, Wang CJ, Lu H, *et al.* Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia: an epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(12): 2664-2670.

[6] 余楠生, 陈东峰. 关节置换术后静脉血栓栓塞症的若干问题探讨[J]. 中国骨科, 2005, 1: 44-48.

[7] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism[J]. Circulation, 2003, 107(23 Suppl 1): 122-130.

[8] Westrich GH, Haas SB, Mosca P, *et al.* Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty[J].

J Bone Joint Surg, 2000, 82: 795-800.

[9] Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, *et al.* A Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2001, 16: 293-300.

[10] Jay RL, Wellington KH. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87: 2097-2112.

[11] 杨刚, 吕厚山, 高健, 等. 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: 25-27.

[12] 邱贵兴, 杨庆铭, 余楠生, 等. 低分子肝素预防髌、膝关节术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究[J]. 中华骨科杂志, 2006, 819-822.

[13] Fong YK, Ruban P, Yeo SJ, *et al.* Use of low molecular weight heparin for prevention of deep vein thrombosis in total knee arthroplasty—a study of its efficacy in an Asian population[J]. Ann Acad Med Singapore, 2000, 29: 439-441.

[14] Wang CJ, Wang JW, Weng LH, *et al.* Prevention of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients[J]. J Bone Joint Surg, 2004, 86: 136-140.

[15] Fuji T, Ochi T, Niwa S, *et al.* Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin[J]. J Orthop Sci, 2008, 13: 442-451.

[16] Chin PL, Amin MS, Yang KY, *et al.* Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomized controlled trial[J]. J Orthop Surg(Hong Kong), 2009, 17(1): 1-5.

[17] Fong SY. Low-molecular-weight-heparin (LMWH) prophylaxis in total knee replacements[J]. SGH Proceeding, 1998, 7: 3-10.

[18] Kim YH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. A prospective randomized study[J]. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84: 566-570.

[19] Ko PS, Chan WF, Siu TH, *et al.* Deep venous thrombosis after total hip or knee arthroplasty in a “Low-Risk” Chinese population[J]. J Arthroplasty, 2003, 18(2): 174-179.

[20] 邱贵兴, 戴超戎, 杨庆铭, 等. 中国骨科大手术深静脉血栓形成预防专家建议[J]. 中国医刊, 2006, 41: 31-35.

[收稿日期] 2010-12-17

《调剂学》(教材)出版发行

由北京大学第三医院张晓晓副主任药师任主编的《调剂学》(教材)已出版发行。本书力求做到理论知识部分强调重点、深入浅出,技术和操作部分联系实际、丰富活泼,同时能够反映当前我国药学服务领域的最新进展和实践。本书共 21 章,约 40 万字,分为绪论及上、下两篇。上篇主要论述调剂学的基础知识,分为 6 章;下篇为调剂技术与应用,分为 15 章。包括不同剂型药品的调剂、特殊人群的药品调剂、特殊调剂与药品分装、中药调剂业务、调剂业务的信息化与智能化、药品管理、调剂差错与风险控制、用药咨询与患者教育等内容。本书既可供广大药师工作中案头参考,又可作为药学生进入医院药房或社会药店实践的学习教材。本书由中央广播电视大学出版社出版发行,营销中心电话: 010-58840200。