

● 临床研究 ●

两种抗凝剂预防老年髋部周围骨折患者围术期深静脉血栓形成的效果对比

李攀¹ 刘耀波² 吴世鹏¹ 张宝鉴² 孙润芳^{2#}

(1 山西中医药大学 太原 030024; 2 山西省中医院骨科 太原 030012)

摘要:目的:对比低分子量肝素钙与阿哌沙班预防老年髋部周围骨折患者围术期深静脉血栓形成的有效性及安全性。方法:选取 2018 年 3 月~2020 年 3 月于山西省中医院骨科行手术治疗的老年髋部周围骨折患者 70 例为研究对象,依据入院时间先后分为 A 组和 B 组,各 35 例。A 组围术期皮下注射低分子量肝素钙预防血栓形成,B 组围术期口服阿哌沙班预防血栓形成,两组术后持续抗凝 35 d,随访 3 个月。比较两组手术指标;术前、术后第 3、14 天血红蛋白及凝血指标;随访 3 个月,统计深静脉血栓发生情况,出血事件发生情况。结果:两组手术相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组术后第 3、14 天血红蛋白较术前下降,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组术后与术前比较,血小板计数、D-二聚体下降,活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间延长(均在正常范围内);B 组术后第 3 天、第 14 天 D-二聚体低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组术后第 3 天、第 14 天血小板计数、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组术后随访 3 个月,均完成抗凝疗程,无脱落病例,两组均未发现肺栓塞疑似病例;B 组深静脉血栓发生率低于 A 组($P<0.05$);两组均无大出血患者,两组临床相关非大出血发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:与采用低分子量肝素钙治疗相比,老年髋部周围骨折患者围术期采用阿哌沙班预防深静脉血栓的疗效更佳,且不会增加出血风险。

关键词:老年髋部周围骨折;深静脉血栓形成;低分子量肝素钙;阿哌沙班

Comparison of the Efficacy of Two Anticoagulants in the Prevention of Perioperative Deep Venous Thrombosis in Elderly Patients with Around Hip Fracture

LI Pan¹, LIU Yao-bo², WU Shi-peng¹, ZHANG Bao-jian², SUN Run-fang^{2#}

(1 Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024; 2 The Department of Orthopedics, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012)

Abstract: Objective: To compare the efficacy and safety of low molecular weight heparin calcium and apixaban in the prevention of perioperative deep venous thrombosis in elderly patients with around hip fracture. Methods: 70 Elderly patients with around hip fracture who underwent surgery in the department of orthopedics of Shanxi provincial hospital of traditional chinese medicine from March 2018 to March 2020 were selected as the research objects. According to the admission time, they were divided into group A and group B, 35 cases in each group. In group A, low molecular weight heparin calcium was injected subcutaneously to prevent thrombosis during perioperative period, while in group B, apixaban was taken orally to prevent thrombosis during perioperative period. Anticoagulation lasted for 35 days after operation in both groups, and the patients were followed up for 3 months. The operation indexes, hemoglobin (HGB) and coagulation indexes before operation, 3 days and 14 days after operation were compared between the two groups; the incidence of deep vein thrombosis and bleeding events were counted after 3 months of follow-up. Results: There was no significant difference in operation related indexes between the two groups ($P>0.05$). HGB of the two groups decreased on the 3rd and 14th day after operation, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with preoperative, PLT and D-dimer decreased, APTT and PT prolonged in the two groups (all within the normal range); DD in group B was lower than that in group A on the 3rd and 14th day after operation ($P<0.05$); PLT, APTT and PT had no significant difference between the two groups on the 3rd and 14th day after operation ($P>0.05$). The two groups were followed up for 3 months, all completed anticoagulant treatment, no shedding cases, no PE suspected cases were found in the two groups; the incidence of DVT in group B was lower than that in group A ($P<0.05$); there was no massive hemorrhage in the two groups, and there was no significant difference in the incidence of clinically related non massive hemorrhage between the two groups ($P>0.05$). Conclusion: Compared with the treatment of low molecular weight heparin calcium, the perioperative use of apixaban in the prevention of DVT in elderly patients with around hip fracture has better effect, and does not increase the risk of bleeding.

Key words: Elderly patients with around hip fracture; DVT; Low molecular weight heparin calcium; Apixaban

中图分类号: R683.42

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.01.003

髋部周围骨折包括股骨头骨折、股骨颈骨折及粗隆间、粗隆下、髋臼处骨折^[1]。老年群体因骨量流失、对外界危险因素反应变慢、生理机能减退等原因,易发生髋部周围骨折。有文献报道,高龄髋周骨

折患者应早期由有经验的医师行手术治疗,以减少并发症、提高生活质量^[2]。但统计发现,髋周骨折患者围术期肺血栓栓塞症(PTE)的发生率为 3%~11%,深静脉血栓(DVT)的发生率为 40%~60%^[3],

通信作者:孙润芳, E-mail: 974641504@qq.com

而 PTE、DVT 是患者围术期死亡的主要原因之一。根据《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[4] (以下简称指南),髌周骨折患者围术期运用抗凝剂能显著降低静脉血栓栓塞症(VTE)的发生率及围术期死亡率。本研究就低分子量肝素钙与阿哌沙班预防深静脉血栓的有效性 & 安全性进行对比分析。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月~2020 年 3 月于山西省中医院骨科行手术治疗的老年髌部周围骨折

患者 70 例为研究对象。患者年龄 67~98 岁,平均 (81.81± 6.90) 岁;男 37 例 (52.86%),女 33 例 (47.14%);股骨颈骨折 28 例,粗隆间骨折 30 例,粗隆下骨折 12 例。依据入院时间先后将 70 例患者分为 A 组和 B 组,各 35 例,两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。此处特殊说明,因髌臼骨折受伤外力较大,局部软组织创伤重,且手术入路及固定方式多样,多采用全麻,输血占例高,为减少偏倚,故不纳入本研究。本研究获得山西省中医院医学伦理专委会批准。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	合并症(例)				身体质量指数 (kg/m ²)	骨折部位(例)		术后手术 时间(d)	骨折类型(例)		
		男	女		高血压	糖尿病	冠心病	脑梗死		左	右		股骨颈	粗隆间	粗隆下
A 组	35	16	19	81.91± 7.40	10	8	7	6	22.18± 3.34	16	19	3.08± 1.77	16	14	5
B 组	35	21	14	81.71± 6.47	8	11	9	4	23.12± 3.72	20	15	3.37± 1.99	12	16	7
t/χ^2		1.433		0.120		1.336			1.113	0.915		-0.635	1.038		
P		0.231		0.905		0.721			0.270	0.339		0.528	0.595		

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:依据《实用骨科学》(第 4 版修订本)^[1] 诊断标准,结合髌部 X 片或 CT 诊断为髌部周围骨折;新鲜骨折(受伤 3 周内);单一髌部周围骨折;体质量 50~70 kg;肝肾功能及凝血功能正常;术前双下肢彩超检查无静脉血栓形成(包括肌间静脉血栓);对研究内容知情,自愿参与并签署知情同意书,并能按时、定量用药,能完成术后 3 个月随访。排除标准:肝、肾功能不全者;近期出现活动性出血或凝血功能障碍者;对本研究所用药物过敏者;肝素诱导的血小板减少症患者;医嘱执行力差及无法完成随访者。

1.3 治疗方法

1.3.1 预防血栓 根据指南,对于伤后 12 h 内手术者,A 组术后 12 h 予皮下注射低分子量肝素钙注射液(国药准字 H20063910)0.4 ml,1 次/d,至术后 35 d 停用;B 组术后 12 h 口服阿哌沙班片(国药准字 H20193134),2.5 mg/次,2 次/d,至术后 35 d 停用。对延迟手术者,A 组入院后予皮下注射低分子量肝素钙 0.4 ml,1 次/d,术前 12 h 停用,术后 12 h 恢复使用;B 组入院后口服阿哌沙班片,2.5 mg/次,2 次/d,术前 48 h 停用,术后 12 h 恢复使用。

1.3.2 手术方法 两组手术均由同一主刀医师完成,股骨颈、粗隆间、粗隆下骨折行闭合复位内固定术均在骨牵引床协助下完成;对于闭合复位困难者,可行小切口辅助复位。

1.4 围术期处理 (1)两组患者输血指征参照《围术期输血和辅助治疗指南》^[5];两组术后均予预防感染、补液、止痛等对症治疗,术后即刻指导患者行双下肢股四头肌等长收缩锻炼,双踝关节主动屈伸活

动,术后至下床锻炼前常规运用双下肢静脉泵,2 次/d,每次 40 min。(2)两组住院期间每日观察有无出血事件发生、有无疑似肺栓塞(PE)/DVT 患者;出院后定期(1 次/2 d)电话或门诊随访,如发生相关终点事件,需立即向研究单位汇报;抗凝期间如发生出血事件、凝血指标改变,均由同一医师评估是否停止继续应用抗凝药物。

1.5 观察指标 (1)手术指标,包括麻醉方式、手术时间、手术方式、术中出血量、术后引流量及输血情况。术中失血量:为吸引器中的血液量加纱布、纱垫上的血液量,后者采用改良版视觉评估失血量法评估^[6]。(2)测定两组患者术前,术后第 3、14 天的血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(DD)。血常规由 RT-7200 全自动血液分析仪(中国深圳)完成,凝血指标由 CA7000 全自动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司)完成。(3)随访 3 个月,统计 VTE 发生情况:包括 PE 和 DVT,PE 诊断标准参照 2019 年欧洲心脏病学会(ESC)关于《急性肺栓塞的诊断和处理指南》^[7];DVT 诊断标准参照《静脉血栓栓塞症的诊断与治疗指南》^[8]。对怀疑 PE 者立即完善肺部 CTPA 检查以明确或排除诊断;对疑似 DVT 患者行双下肢静脉彩超检查(PHILIP SiE33 彩色多普勒诊断仪,美国飞利浦)。(4)随访 3 个月,统计出血事件发生情况,包含大出血、临床相关非大出血。大出血定义参考国际血栓与止血协会(ISTH)制定的相关标准^[9];临床相关性非大出血包括牙龈出血、咯血、黑便、便血、尿血、皮下及黏膜瘀斑、血肿等。

1.6 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析

数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术相关指标比较 两组手术相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组手术指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	麻醉方式(例)		手术时间(min)	手术方式(例)				输血(例)	术中出血量(ml)		术后引流量(ml)	
		全麻	腰硬联合		空心螺钉	全髋置换	半髋置换	髓内钉					
A 组	35	6	29	154.57± 43.73	3	7	8	17	8	210.71± 143.99	170.86± 126.40		
B 组	35	4	31	163.71± 41.80	2	7	6	20	12	233.43± 163.81	175.71± 141.39		
t/χ^2			0.467	-0.894			0.732		1.120	0.616	0.152		
P			0.495	0.374			0.866		0.290	0.540	0.880		

2.2 两组围术期 HGB 和凝血指标比较 两组术后第 3、14 天 HGB 较术前下降,但组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。两组术前 PLT、DD、APTT、PT 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);两组术后与术前比较,PLT、DD、APTT、PT 延长(均在正常范围内);B 组术后第 3 天、第 14 天 DD 低于 A 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组术后第 3 天、

第 14 天 PLT、APTT、PT 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 3 两组 HGB 水平比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后 3 d	术后 14 d
A 组	35	130.69± 12.39	108.74± 12.91	113.74± 11.89
B 组	35	127.69± 10.59	106.77± 11.48	109.20± 9.70
t		1.089	0.675	1.752
P		0.280	0.502	0.084

表 4 两组凝血指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	PLT (10 ⁹ /L)			APTT (s)		
		术前	术后 3 d	术后 14 d	术前	术后 3 d	术后 14 d
A 组	35	217.74± 76.82	210.26± 65.92	167.89± 43.57	29.760± 2.84	30.503± 2.78	33.320± 2.49
B 组	35	215.23± 65.75	199.14± 58.81	177.46± 52.02	29.097± 2.89	29.977± 2.91	34.231± 2.54
t		0.147	0.744	-0.834	0.967	0.773	-1.514
P		0.883	0.459	0.407	0.337	0.442	0.135

组别	n	PT (s)			DD (ng/ml)		
		术前	术后 3 d	术后 14 d	术前	术后 3 d	术后 14 d
A 组	35	11.797± 0.82	11.886± 0.77	12.237± 0.77	1 925.40± 1 032.68	1 899.97± 990.88	221.29± 123.45
B 组	35	11.914± 0.64	11.960± 0.70	12.389± 0.85	1 928.17± 1 078.03	1 300.37± 768.99	135.37± 50.67
t		-0.669	-0.422	-0.779	-0.011	2.828	3.809
P		0.505	0.674	0.439	0.991	0.006	0.0001

2.3 两组 DVT 发生率、出血风险比较 两组术后随访 3 个月,均完成抗凝疗程,无脱落病例,两组均未发现 PE 疑似病例;A 组 DVT 患者 9 例;B 组 DVT 患者 2 例,B 组 DVT 发生率低于 A 组 ($P<0.05$)。见表 5。两组均无大出血患者,A 组出现临床相关非大出血患者 4 例(11.4%),其中黑便 1 例、皮下瘀斑 1 例、皮下瘀斑合并切口血肿 2 例;B 组为 5 例(14.3%),其中牙龈出血 2 例,皮下瘀斑 2 例、皮下瘀斑合并切口血肿 1 例,两组临床相关非大出血发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组血肿直径最大约 5 cm,注射器穿刺抽取后,切口均一期愈合。

表 5 两组围术期 DVT 发生情况比较

组别	n	DVT(例)	血栓发生率(%)
A 组	35	9	25.7
B 组	35	2	5.7
χ^2			5.285
P			0.022

3 讨论

DVT 系血栓阻塞下肢深静脉,属静脉回流障碍

性疾病。据文献^[10-14]报道,老龄、肥胖(身体质量指数 $\geq 32 \text{ kg/m}^2$)、外伤、制动、髂静脉压迫综合征(Cocktt 综合征)、既往 VTE 病史、术中应用止血带、伤后手术时间、合并基础疾病(如高血压、糖尿病)等均是髌周骨折患者围术期 DVT 形成的高危因素。此外,伍凯等^[15]对 441 例接受手术治疗的髌周骨折患者进行 Logistic 回归分析发现,输血、手术时间、全麻等也是 DVT 形成的危险因素。正是因为髌周骨折 DVT 危险因素多、发病率高,围术期抗凝剂的合理选择显得极为重要。

目前临床上常用的传统抗凝剂包括 LMHW(如低分子量肝素钙)、华法林等。低分子量肝素钙因价格低廉、疗效显著等优势,在各级医疗机构中广泛使用,是抗凝治疗的首选用药。但低分子量肝素钙需皮下注射,要专业护士操作,不便院外给药,注射时产生的疼痛也造成患者拒用率高、依从性差。还有资料^[16]显示,即使患者完成整个低分子量肝素的抗凝过程,仍有 10% 的风险发生 DVT。新型抗凝药阿哌沙班于 2011 年 5 月在欧盟获批上市,较传统抗凝剂具有以下优

势^[17-19]：(1) 是一种特异性强的直接 Xa 因子抑制剂抗凝药，能阻断内、外源性凝血途径；(2) 口服给药，无注射痛苦，患者依从性高；(3) 主要通过 CYP3A4 代谢，大部分经粪便排泄，轻、中度肝肾功能不全者可以使用；(4) 药效受食物、药物影响小，可恒定剂量给药，无须长期监测凝血指标；(5) 对血小板的功能无明显影响，出血风险较小。此外，阿哌沙班与 LMHW 相比，每治疗 1 000 例患者，可减少 7 例症状性 DVT 的发生，且不增加大出血事件^[20]。本研究中，DVT 发生率 B 组 (5.7%) 较 A 组低 (25.7%)，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；两组出血事件发生率相比，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。这表明阿哌沙班较低分子量肝素钙疗效更佳，出血风险相当，这与刘从威等^[21]报道结果一致。Lassen 等^[22]在全球多中心、大型随机对照的 ADVANCE-2 与 ADVANCE-3 研究中，共纳入 8 464 例患者，随机分配至低分子量肝素组和阿哌沙班组，结果显示，阿哌沙班预防 VTE 的效果比低分子量肝素更优，出血事件相似。刘宝等^[23]对骨科大手术后预防 DVT 的成本 - 效益进行分析，结果表明，在中国目前的经济学评价模型下，对 TKA 和 THR 患者而言，阿哌沙班具有长期应用的经济优势。

综上所述，阿哌沙班对老年髋部周围骨折患者围手术期 DVT 的预防效果较低分子量肝素钙更佳，且不会增加出血风险。

参考文献

[1] 胥少汀, 葛宝丰, 卢世璧. 实用骨科学[M]. 第 4 版修订本. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019. 879-966.

[2] 征华勇, 张建政, 孙天胜, 等. 极高龄髋部骨折患者手术与非手术疗效比较[J]. 中华创伤杂志, 2019, 35(11): 1012-1016.

[3] Mula V, Parikh S, Suresh S, et al. Venous thromboembolism rates after hip and knee arthroplasty and hip fractures [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1): 95.

[4] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65-71.

[5] Limone N. Guide lines for perioperative blood management transfusion[J]. Anesthesiology, 2015, 22(feb. 2015): 241-275.

[6] Ali Algadiem E, Aleisa AA, Alsubaie HI, et al. Blood Loss Estimation Using Gauze Visual Analogue[J]. Trauma Mon, 2016, 21(2): e34131.

[7] Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC guidelines on the

diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2019, 40(42): 3453-3455.

[8] Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment [J]. Jama, 2018, 320 (15): 1583-1594.

[9] Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery[J]. Res Pract Throm Haemost, 2020, 4(3): 366-376.

[10] 卫勇, 李军, 张勇, 等. 髋部骨折患者术前下肢深静脉血栓发生率及高危因素[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(27): 4338-4342.

[11] 雷英, 刘艳丽, 李阳, 等. 髋部骨折并发下肢深静脉血栓形成危险因素分析[J]. 中华创伤杂志, 2019, 35(9): 817-822.

[12] Park JS, Jang JH, Park KY, et al. High energy injury is a risk factor for preoperative venous thromboembolism in the patients with hip fractures: A prospective observational study [J]. Injury, 2018, 49 (6): 1155-1161.

[13] Liu J, Liu P, Xia K, et al. Iliac Vein Compression Syndrome (IVCS): An Under-Recognized Risk Factor for Left-Sided Deep Venous Thrombosis (DVT) in Old Hip Fracture Patients [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2078-2082.

[14] 范吉星, 李宁, 龚晓峰, 等. 老年髋部骨折术前下肢深静脉血栓形成的影响因素研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(22): 2027-2031.

[15] 伍凯, 王秋根. 髋部周围骨折术后深静脉血栓形成因素的 Logistic 回归分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(12): 1104-1107.

[16] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版) [J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.

[17] 庄燕, 戴林峰, 陈明祺, 等. 新型口服抗凝剂治疗静脉血栓栓塞有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 南通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 374-378.

[18] Casula M, Fortuni F, Fabris F, et al. Direct oral Xa inhibitors versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2020, 21(8): 570-576.

[19] 周荣荣, 万钧. 新型口服抗凝药物在静脉血栓栓塞症中的应用[J]. 中国医刊, 2016, 51(4): 17-21.

[20] 李之琛, 余楠生. 骨科大手术后静脉血栓栓塞的预防利器——直接 Xa 因子抑制剂[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2015, 9(2): 267-270.

[21] 刘从威, 万晓, 黎志宏. 骨科大手术中的静脉血栓的预防: 口服抗凝药的系统回顾和间接比较[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(3): 33-40.

[22] Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement[J]. N Engl J Med, 2010, 363(26): 2487-2498.

[23] 刘宝, 谢小平, 高悦, 等. 阿哌沙班和依诺肝素用于骨科大手术后静脉血栓预防的成本效果分析[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8 (5): 677-681.

(收稿日期: 2020-09-06)

《实用中西医结合临床》杂志在线投稿系统指南

本刊已启用在线投稿系统，网址：<http://syzyxjhlc.cnjournals.org>，欢迎大家通过本网站投稿、浏览文章。通过本网站，可实现不限时在线投稿、

审核、编辑、校对、组版等全流程功能，作者可在线查看稿件流程情况，专家可登录网站实行在线审核，并可全文查阅本刊以往刊出文章。