

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.012

文章编号: 1005-8982(2017)14-0058-05

新进展研究·论著

D-二聚体监测预防急性深静脉血栓的意义*

曾伟, 蔡安烈, 刘荆陵, 袁朝晖, 郑学文, 刘银

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院暨株洲市中心医院, 湖南 株洲 412007)

摘要:目的 探讨 D-二聚体及血栓弹力图(TEG)在预测全髋关节置换术后急性下肢深静脉血栓(DVT)中的意义。**方法** 纳入 2015 年 12 月 -2016 年 5 月在该院关节外科行全髋关节置换的患者 93 例,动态监测置换前及置换后 1、3、5、7 和 12 d 的 D-二聚体,并定期检测 TEG 各项指标,置换后 12 d 行双下肢静脉彩超,根据彩超结果有无血栓形成分为血栓组与对照组。对比两组患者 D-二聚体及 TEG 各项指标的水平。**结果** 患者术后定期行患侧肢体血管彩超检查,术后 1 周内行彩超检查未发现血栓形成,术后第 12 天彩超检查提示 11 例患者存在小腿肌间静脉血栓,纳入血栓组;其余 82 例患者未发现血栓,纳入对照组。两组患者在年龄、吸烟史、体重、手术时长及术中失血量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。血栓组与对照组术前及术后 1、3、5、7 和 12 d D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),所有患者术后较术前凝血反应时间(R)缩短,血栓最大幅度(MA)升高,伴 α 角升高。术后第 12 天血栓组 TEG 的 R 时间、凝固时间、 α 角、MA、凝血块强度值及 D-二聚体与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 提示髋关节置换术后 D-二聚体的动态监测及 TEG、小腿肌间静脉丛彩超检查有助于早期发现血栓。

关键词: D-二聚体;血栓弹力图;深静脉血栓;全关节置换;小腿肌间静脉丛;高频超声

中图分类号: R654.4

文献标识码: A

Significance of dynamically monitoring D-dimer on prevention of acute deep vein thrombosis of lower limbs*

Wei Zeng, An-lie Cai, Jing-ling Liu, Zhao-hui Yuan, Xue-wen Zheng, Yin Liu

[The Affiliated Zhuzhou Hospital of Xiangya Medical College (Zhuzhou Central Hospital),
Central South University, Zhuzhou, Hunan 412007, China]

Abstract: Objective To study the effect of D-dimer and thrombelastography on predicting acute deep vein thrombosis of lower limbs after total hip arthroplasty. **Methods** Ninety-three patients who received total hip arthroplasty at Department of Joint Surgery in our hospital from December 2015 to May 2016 were taken as subjects. The D-dimer was dynamically monitored before operation and 1, 3, 5, 7 and 12 d after operation, and the indicators of thrombelastography were regularly tested as well. All the patients were divided into thrombus group and control group according to the results of color ultrasonography of the lower limbs taken 12 d after arthroplasty. The levels of indicators of thrombelastography and D-dimer were compared between the two groups. **Results** After operation, the patients received regular ultrasonography on lower limb veins and thrombosis was not found within 1 w. On the 12th d after operation, 11 patients were found to have calf intermuscular vein thrombosis and enrolled into thrombus group; the remaining 82 patients without thrombosis were included into control group. The two groups of patients showed no significant difference on age, history of smoking, body weight, time of operation or intraoperative blood loss. There were significant differences in the D-dimer levels before operation and 1, 3, 5, 7 and 12 d after surgery between the two groups ($P<0.05$).

收稿日期:2016-08-30

* 基金项目:湖南省卫计委资助项目(No:B2014-158)

[通信作者] 蔡安烈, E-mail: zengweixy2yy@163.com; Tel: 13574828051

The coagulation response time (R) was shortened, the maximum thrombus amplitude (MA) increased and the alpha angle was enlarged after operation in all the patients ($P < 0.05$). On the 12th d after surgery, the values of R, coagulation time, α angle, MA, clot strength and D-dimer in the thrombus group were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Dynamically monitoring D-dimer, thrombelastography and calf venous plexus ultrasonography after total hip arthroplasty are useful for early detection of thrombus.

Keywords: D-dimer; thrombelastography; deep vein thrombosis; total joint arthroplasty; venous plexus of calf muscle; high-frequency ultrasonography

急性下肢深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 形成是指血栓形成的时间 < 14 d, 是关节置换围手术期最重要的预防目标; D-二聚体 (D-Dimer) 是一个特异性的纤溶过程标记物, 检测血浆中 D-二聚体含量对血栓形成性疾病具有早期诊断价值^[1-3]。血栓弹力图 (Thrombelastography, TEG) 是目前临床用于评估出血及血栓风险发生可能性的新手段, 是目前公认能较早和及时发现血液高凝状态的有效和可靠指标之一^[4]。本研究拟发现, D-二聚体与血栓弹力图在全髋关节置换围手术期与小腿肌间静脉丛血栓形成的变化规律, 并探讨其在预防急性下肢深静脉血栓形成中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月 -2016 年 5 月中南大学湘雅医学院附属株洲医院暨株洲市中心医院骨科行生物型人工全髋关节置换术患者 93 例 (93 个关节)。其中, 男性 55 例, 女性 38 例; 平均年龄 (62.56 ± 12.65) 岁; 平均体重 (61.26 ± 10.28) kg。纳入标准: ①术前检查心、肺、肝、肾等功能正常, 无血液科疾病, 术前 2 周内未使用抗凝等影响凝血系统药物; ②患者无糖尿病、血栓栓塞史; ③术中、术后未输血, 手术在 2 h 内完成, 术中、术后未使用止血药物。

1.2 方法

所有手术采用椎管内麻醉, 手术入路采取髋关节后外侧入路, 术后 24 ~ 48 h 拔除引流管, 术后醒麻醉后即刻行踝泵功能锻炼, 并逐渐行直腿抬高锻炼, 并根据患者具体情况情况进行不全负重下地行走练习。术后常规抗凝, 于术后 12 h ~ 2 周, 1 次 /d 腹壁皮下注射低分子肝素钙, 出现小腿肌间静脉丛血栓患者则改为给予低分子肝素钙 1 次 /12 h。所有患者术前及术后 1、3、5、7 和 12 d 的 D-二聚体水平监测, 术前, 以及术后 1 和 12 d 行血栓弹力图监测。观测指标: ①凝血反应时间 (coagulation reaction time, R) 是

血样放在 TEG 分析仪内到第 1 块纤维蛋白凝块形成的一段潜伏期, 正常 6 ~ 8 min。②血栓最大幅度 (maximal amplitude, MA), 正常值为 50 ~ 60 mm; MA 反映正在形成血凝块的最大强度或硬度及血凝块形成的稳定性; ③ α 角: 反应血凝块形成的速度, 即从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角, 正常为 $50^\circ \sim 60^\circ$; ④凝固时间 (blood cell clot formation time, K) 指描记图上从 R 时间终点至描记幅度达 20 mm 所需的时间, 反映血凝块形成的速率, 主要反应纤维蛋白原的功能和水平, 正常为 1 ~ 3 min; ⑤凝血块强度 (sludged blood intensity, G), 正常值为 3.2 ~ 7.1 d/s, 超过正常值为高凝状态^[5]。置换后 12 d 行下肢深静脉及小腿肌肉间静脉丛彩超检查评估有无血栓发生。以有血栓形成者为血栓组, 无血栓形成患者为对照组。两组术后拆线后出院, 出院前继续低分子肝素抗凝, 出院后按照患者经济情况及自主选择, 继续口服利伐沙班或法华林抗凝致术后 35 d, 1 个月后再在门诊再次行 D-二聚体及血栓弹力图检查。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用重复测量设计的方差分析或 t 检验, 计数资料以率表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 彩色 B 超结果及分组

患者置换后行双下肢血管彩色 B 超 (彩超) 检查, 术后 1 周内未发现血栓形成, 术后第 12 天彩超发现 11 例患者 (11.82%) 小腿肌间静脉血栓形成。其中, 男性 5 例, 女性 6 例, 但未发生腘静脉及股静脉血栓。将小腿肌间静脉血栓形成者纳入血栓组; 其余 82 例未发现血栓形成者纳入对照组。以术后第 12 天为实验终点, 血栓组患者无任何主观症状。两组患者在年龄、吸烟史、住院时间、手术时间、术中出血

量、术后引流量方面比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 1~3。

2.2 两组患者手术前后 D-二聚体水平比较

血栓组与对照组术前及术后 1、3、5、7 和 12 天 D-二聚体水平比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①不同时间的 D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($F=18.56, P=0.000$);②血栓组与对照组 D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($F=4.32, P=0.000$);③血栓组与对照组的 D-二聚体水平变化趋势比较,差异有统计学意义($F=13.08, P=0.000$)。见附图和表 4。

2.3 两组患者手术前后 R 时间、K 时间、 α 角、MA 及 G 值比较

术后 1 天两组 R 时间、K 时间、 α 角、MA 及 G 值与术前比较,经独立样本 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),术后 1 天 α 角、MA 及 G 值大于术前。围手术期抗凝实验终点时血栓组 TEG 的 R 时间、K

时间、 α 角、MA 及 G 值与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),血栓组 R 时间、K 时间较对照组降低, α 角、MA 及 G 值较对照组升高。见表 5、6。

2.4 两组复诊时 TEG 的 R 时间、K 时间、 α 角、MA 值、G 值、D-二聚体水平比较

两组出院后继续口服利伐沙班或华法林抗凝治疗 35 d,于术后 1 个月在门诊复诊,行 D-二聚体及血栓弹力图检查。两组 TEG 的 R 时间、K 时间、MA 值、G 值及 D-二聚体检测值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 3 两组患者住院时间、手术时间、失血量及引流量比较 ($\bar{x} \pm s$)

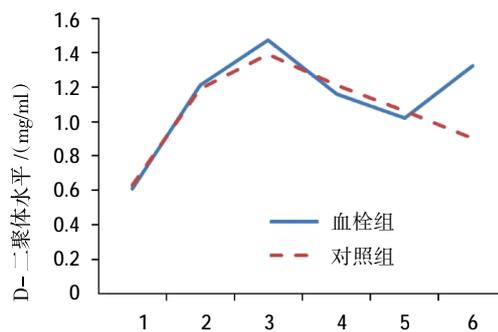
组别	住院时间 / d	手术时间 / min	失血量 / ml	引流量 / ml
血栓组($n=11$)	18.2 ± 1.63	101.5 ± 11.22	202.3 ± 19.18	156.11 ± 13.45
对照组($n=82$)	19.1 ± 1.85	105.4 ± 12.31	210.5 ± 21.08	160.23 ± 12.56
t 值	1.531	1.001	1.221	1.012
P 值	0.129	0.322	0.225	0.314

表 1 两组患者性别构成比比较 例(%)

组别	男性	女性	χ^2 值	P 值
血栓组($n=11$)	5(45.45)	6(54.55)	0.440	0.505
对照组($n=82$)	46(56.09)	36(43.91)		

表 2 两组患者吸烟情况比较 例(%)

组别	吸烟	不吸烟	χ^2 值	P 值
血栓组($n=11$)	7(63.64)	6(36.36)	2.410	0.120
对照组($n=82$)	32(39.02)	50(60.98)		



1:术前;2:术后 1 d;3:术后 3 d;4:术后 5 d;5:术后 7 d;6:术后 12 d

附图 两组患者手术前后 D-二聚体水平变化趋势

表 4 两组患者手术前后 D-二聚体水平比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d	术后 12 d
血栓组($n=11$)	0.61 ± 0.12	1.21 ± 0.11	1.47 ± 0.09	1.16 ± 0.16	1.02 ± 0.02	1.32 ± 0.12
对照组($n=82$)	0.63 ± 0.10	1.19 ± 0.12	1.39 ± 0.16	1.21 ± 0.11	1.06 ± 0.09	0.90 ± 0.11

表 5 两组患者手术前后血栓弹力图指标变化水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		R 时间 / min	K 时间 / min	α 角 / ($^\circ$)	MA 值 / min	G 值 / (kdynes/cm ²)
血栓组($n=11$)	入院当天	19.1 ± 1.1	7.3 ± 0.8	28.6 ± 6.1	49.3 ± 5.1	5.3 ± 0.8
	术后 1 d	15.3 ± 0.4	5.3 ± 0.1	40.3 ± 3.1	63.3 ± 2.3	9.3 ± 0.2
	t 值	10.771	8.231	5.673	8.302	16.091
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组($n=82$)	入院当天	18.2 ± 1.6	7.0 ± 1.1	27.3 ± 8.1	50.2 ± 6.1	5.0 ± 0.7
	术后 1 d	15.2 ± 1.1	4.8 ± 0.2	39.3 ± 2.6	61.3 ± 4.9	8.7 ± 0.3
	t 值	13.991	17.822	12.771	12.852	43.992
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 6 两组患者术后 12 d 血栓弹力图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	R 时间 /min	K 时间 /min	α 角 /($^{\circ}$)	MA 值 /min	G 值 /(kdynes/cm^2)
血栓组($n=11$)	14.2 \pm 1.3	5.3 \pm 0.8	41.5 \pm 5.3	63.3 \pm 5.2	9.3 \pm 0.9
对照组($n=82$)	18.2 \pm 1.6	7.2 \pm 1.1	28.3 \pm 3.3	49.2 \pm 5.1	5.2 \pm 0.8
t 值	7.941	5.522	11.503	8.591	15.731
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 7 两组患者术后 1 个月血栓弹力图指标及 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	R 时间 /min	K 时间 /min	α 角 /($^{\circ}$)	MA 值 /min	G 值 /(kdynes/cm^2)	D-二聚体 /mg/L
血栓组($n=11$)	16.2 \pm 1.0	6.3 \pm 0.8	30.5 \pm 3.2	51.3 \pm 3.2	4.9 \pm 0.6	0.96 \pm 0.12
对照组($n=82$)	17.1 \pm 1.5	6.5 \pm 1.0	28.3 \pm 3.1	50.2 \pm 4.1	5.1 \pm 0.8	0.98 \pm 0.15
t 值	1.931	0.642	2.202	0.851	0.801	0.423
P 值	0.057	0.527	0.030	0.395	0.427	0.673

3 讨论

关节置换术后急性下肢深静脉血栓形成术后 2 周内发现血栓形成,是指关节置换术后围手术期的严重并发症,严重影响手术疗效,甚至致残,也是围手术期主要的致死原因之一。关节置换术后抗凝早期预防血栓形成已成为共识,本研究中尽管采用低分子肝素抗凝等预防血栓形成措施,但是仍有 11.82% 患者在围手术期出现急性小腿肌间静脉血栓,而下肢深静脉血栓最有可能先发生在小腿肌间静脉丛,小腿肌间静脉丛血栓的临床症状和体征比较隐匿。因此,在临床当中寻找与血栓相关的一些影响因素,研究其在血栓发生、发展变化中的规律,有利于血栓的早发现、早诊断、早干预,成为骨科医生临床工作的重点之一^[6]。

D-二聚体是交联纤维蛋白降解后生成的一种特异性产物,是纤维蛋白降解产物中的最小片段,能及时反映体内凝血和纤溶变化,是体内当前高凝状态和纤溶亢进的标志物之一。D-二聚体可作为 DVT 的排除指标,但不能作为精确的预测指标,有研究通过监测膝关节置换手术前后 D-二聚体浓度,发现浓度 $>200 \mu\text{g/ml}$ 患者中 68% 有 DVT,45% 患者未发生 DVT,实验结果为敏感性为 68%,特异性为 55%,因此认为 D-二聚体对于提示 DVT 的发生较为敏感,但不能作为特异性指标。现在公认的结论是 D-二聚体 $<500 \mu\text{g/L}$ 可基本排除急性下肢深静脉血栓^[7]。但目前通过对 D-二聚体动态监测,认为术后 D-二聚体进行性升高可提示血栓形成的可能。WILSON 等^[8]通过 D-二聚体浓度和彩色多普勒超声检查观察 4 802 例术后患者,通过 3 个月随访发现,通过 D-

二聚体浓度升高预测 DVT 发生率较对照组高,认为 D-二聚体动态监测提高 DVT 的早期诊断的准确性和可靠性。本研究显示,所有患者 D-二聚体在置换术后升高,约在第 3 天达峰值,之后逐渐下降,在置换后 1 周内,两组比较无明显差异,提示术后早期 D-二聚体指标由于受疼痛、术后创伤等应激状态的干扰,机体凝血纤溶系统尚处于激活状态,D-二聚体指标在此期间尚不能敏感预测血栓发生可能;但在置换后第 12 天时,血栓组 D-二聚体指标再次升高,且两组比较差异明显,表明在置换后 1 周后,患者机体由于手术所引起的凝血及纤溶系统激活已逐渐恢复至新的平衡或稳态,此时若 D-二聚体指标再次升高,则需高度怀疑急性血栓发生^[9-10]。

TEG 能监测从血小板聚集、凝血、纤溶等整个动态过程,较全面地反映患者体内的凝血功能状态。相对于传统凝血实验,TEG 能更全面、时地检测术后高凝状态,并且动态监测凝血功能的变化,从而指导并预测血栓栓塞性并发症^[11]。TEG 能动态观察血液体外的凝固过程,可反映体内血液的高凝状态,能较早和及时发现血液高凝状态的变化过程,目前临床上已用于体外循环、肝、肾移植手术等凝血功能的实时测定^[12-13]。高纤维蛋白原水平和血小板功能增强可缩短 K 时间。 α 角为血凝块动力学特性指标,可反映血凝块聚合的速率。R 时间因血液呈高凝状态而缩短,MA 受纤维蛋白原及血小板数量、质量 2 个因素的影响,G 为血凝块强度,在 MA 确定后的同时也被确定^[14-15]。当 TEG 的 R 和 K 时间缩短, α 角、MA 增大、G 增强时,提示血液处于高凝状态^[16]。本实验结果显示,两组术后血栓弹力图多个指标改变,提示

手术创伤可引起高凝;实验终点血栓组较对照组比较,R 和 K 时间缩短, α 角、MA 值、G 值增加,提示血栓形成时血液的高凝状态;因此笔者认为,TEG 能够较好地对人体全髋关节置换术后血栓并发症进行预测和判断,如 TEG 揭示高凝状态存在,应在使用物理预防和药物预防(如低分子肝素)等措施上采取进一步的抗凝及监测,以防深静脉血栓的形成,防止继发致命性的肺栓塞和远期下肢深静脉功能不全。

由于目前常规关节置换术后通过抗凝预防急性下肢深静脉血栓形成,所以总体急性下肢深静脉血栓形成的患者不多。但一旦发生,需要溶栓,长期抗凝等治疗,极易产生经济负担和医疗纠纷,甚至导致患者死亡可能,因此常规预防血栓形成同时,及时发现血栓形成风险并加强抗凝等治疗,对最终降低急性下肢深静脉血栓形成概率有重大意义。对于出院后下肢深静脉血栓的预防,一方面出院后可以口服利伐沙班或华法林,以及肌泵的功能锻炼等予以预防,另外需患者定期复诊及复查下肢彩超等;但由于出院后患者口服药物不同及依从性不同,动态监测相关指标实难以执行,且药物及功能锻炼等不同,影响相关指标对比的干扰因素太多,所以本研究 1 个月门诊复诊,两组各项指标无明显差异。总之,动态检测血浆 D-二聚体水平可评估 TKA 患者围手术期的凝血状态。TEG 作为凝血检测的筛选和补充,能够进一步提示血液是否为高凝状态,有利于指导关节置换等下肢大手术后抗凝及预防血栓治疗,所以临床综合利用 D-二聚体监测、血栓弹力图、小腿肌间静脉丛彩超,能够预测血栓形成,及早发现及治疗急性下肢深静脉血栓形成。

参 考 文 献:

- [1] 潘晶晶,张希全.急性下肢深静脉血栓的诊断与腔内治疗进展[J].实用医药杂志,2014,31(6):550-553.
- [2] ALEXANDER K, BANOS A, ABRO S, et al. Levels of matrix metalloproteinases in arthroplasty patients and their correlation with inflammatory and thrombotic activation processes [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(5): 441-446.
- [3] 孙云波,王磊,神兴勤,等. D-二聚体异常患者人工全膝关节置换术后利伐沙班药物抗凝的安全性和有效性分析[J].中国修复重建外科杂志,2014,28(8):955-959.
- [4] OKADA Y, FURUMATSU T, MIYAZAWA S, et al. Contrast-enhanced computed tomography screening is effective for detecting venous thromboembolism not prevented by prophylaxis after total knee arthroplasty[J]. Acta Med Okayama, 2015, 69(6): 355-359.
- [5] SHIN H J, NA H S, DO S H. The effects of acute normovolaemic haemodilution on peri-operative coagulation in total hip arthroplasty[J]. Anaesthesia, 2015, 70(3): 304-309.
- [6] KONIG G, YAZER M H, WATERS J H. The effect of salvaged blood on coagulation function as measured by thromboelastography[J]. Transfusion, 2013, 53(6): 1235-1239.
- [7] OKAMURA K, NAKAGAWA I, HIDAKA S, et al. Perioperative changes of blood coagulability evaluated by thromboelastography (TEG) in patients undergoing total knee and total hip arthroplasty[J]. Masui, 2007, 56(6): 645-649.
- [8] WILSON D, COOKE E A, MCNALLY M A, et al. Changes in coagulability as measured by thromboelastography following surgery for proximal femoral fracture[J]. Injury, 2001, 32(10): 765-770.
- [9] BURLESON A, GULER N, BANOS A, et al. Perioperative factors and their effect on the fibrinolytic system in arthroplasty patients[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(3): 274-279.
- [10] SONG K, XU Z, RONG Z, et al. The incidence of venous thromboembolism following total knee arthroplasty: a prospective study by using computed tomographic pulmonary angiography in combination with bilateral lower limb venography[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(3): 266-269.
- [11] 张娟娟,虞文魁,高涛,等.血栓弹力图评估腹部外科术后的输血量[J].中华急诊医学杂志,2013,22(8):885-890.
- [12] TSUJI S, KOBAYASHI A, TOMITA T, et al. Quantitative index for deciding whether to administer preventive anticoagulant therapy in osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty[J]. J Orthop Sci, 2014, 19(1): 77-84.
- [13] NAIR V, KUMAR R, SINGH B K, et al. Comparative study of extended versus short term thromboprophylaxis in patients undergoing elective total hip and knee arthroplasty in Indian population[J]. Indian J Orthop, 2013, 47(2): 161-167.
- [14] LEE S H, CHO K Y, KHURANA S, et al. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013, 21(11): 2611-2617.
- [15] SHIMOYAMA Y, SAWAI T, TATSUMI S, et al. Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty[J]. J Clin Anesth, 2012, 24(7): 531-536.
- [16] NIIMI R, HASEGAWA M, SHI D Q, et al. The influence of fondaparinux on the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis by soluble fibrin and D-dimer[J]. Thromb Res, 2012, 130(5): 759-764.

(童颖丹 编辑)