

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.15.013
文章编号: 1005-8982 (2023) 15-0082-05

临床研究·论著

利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸对初次全膝关节置换术止血效果及安全性比较*

林锋¹, 黎爱², 何丽云², 黄建鹏¹

(1. 海南西部中心医院 药学部, 海南 儋州 571700; 2. 儋州市第三人民医院 药剂科, 海南 儋州 571799)

摘要: **目的** 比较利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸对初次全膝关节置换术(TKR)的止血效果及安全性。**方法** 选取2019年1月—2021年1月海南西部中心医院收治的214例TKR患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和研究组,每组107例。所有患者TKR切皮前10 min静脉滴注氨甲环酸15 mg/kg。对照组TKR术后12 h注射0.4 mL低分子肝素钙,之后皮下注射0.4 mL,1次/d,持续2周;研究组TKR术后12 h口服利伐沙班10 mg为第1次给药,之后10 mg/d,1次/d,持续2周。比较两组患者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血反应时间(R)、凝集时间(K)、凝集块形成速率(α 角)、最大振幅(MA)、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容。统计两组术后并发症发生情况。**结果** 两组治疗前后的PT、APTT、FIB差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前后的R、K、 α 角、MA差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的总失血量、隐性失血量、显性失血量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前后的全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组总并发症发生率高于对照组($P<0.05$)。**结论** 利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸在初次TKR患者中的止血效果相近,但低分子肝素钙联合氨甲环酸的安全性更高。

关键词: 膝关节置换术; 利伐沙班; 低分子肝素钙; 氨甲环酸; 疗效; 安全性

中图分类号: R687.4

文献标识码: A

Comparison of hemostatic effect and safety of rivaroxaban and low molecular weight heparin calcium combined with tranexamic acid on primary total knee arthroplasty*

Lin Feng¹, Li Ai², He Li-yun², Huang Jian-peng¹

(1. Department of Pharmacy, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China;
2. Department of Pharmacy, Danzhou Third People's Hospital, Danzhou, Hainan 571799, China)

Abstract: Objective To compare the hemostatic effect and safety of rivaroxaban and low-molecular-weight heparin calcium combined with tranexamic acid on primary total knee arthroplasty (TKR). **Methods** From January 2019 to January 2021, 214 TKR patients admitted were selected as the research objects and divided into control group and study group by random number table method, with 107 cases in each group. All patients were received intravenous infusion of tranexamic acid 15 mg/kg 10 minutes before TKR skin incision. In the control group, 0.4 mL of low-molecular-weight heparin calcium was injected subcutaneously 12 h after TKR as the first administration, followed by subcutaneous injection of 0.4 mL in the 1st day, for 2 weeks. In the treatment group, 10 mg of rivaroxaban was orally administered 12 hours after TKR as the first administration, and then 10 mg/d in the 1st day,

收稿日期: 2023-02-17

* 基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(No: 819MS140)

for 2 weeks. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), coagulation time (R), clotting time (K) K, clot formation rate (α angle), maximum amplitude (MA), whole blood high shear viscosity, plasma viscosity, hematocrit of the two groups of patients were compared. The postoperative complications of the two groups were counted. **Results** There was no significant difference in PT, APTT and FIB between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in R, K, α Angle and MA between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). There were no significant differences in total blood loss, recessive blood loss and dominant blood loss between 2 groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in whole blood high tangential viscosity, plasma viscosity and erythrocyte ratio tolerance between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The total complication rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rivaroxaban and low-molecular-weight heparin calcium combined with tranexamic acid have similar hemostatic effects in patients with initial TKR, but low-molecular-weight heparin calcium combined with tranexamic acid is more safe.

Keywords: arthroplasty, replacement, knee; rivaroxaban; low molecular weight heparin calcium; tranexamic acid; efficacy; safety

全膝关节置换术 (total knee replacement, TKR) 术后易发生深静脉血栓、肺动脉栓塞等严重并发症,《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》(2016年)^[1]、《中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021年)》^[2]中推荐骨科手术后使用低分子肝素、Xa 因子抑制剂抗凝治疗。目前临床常用的抗凝药物有新发现的利伐沙班(Xa 因子抑制剂)和应用多年的低分子肝素钙等。2019年发布的《中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识》^[3]明确指出将氨甲环酸用于骨科手术的抗纤溶治疗。目前已有研究显示,利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸用于关节置换患者可减少围手术期失血量,降低深静脉血栓发生风险^[4-5],但关于2种治疗方案在国内初次TKR患者中的止血效果及安全性比较未见报道,鉴于此,本研究特开展临床对照实验探讨上述问题,以便临床找到TKR患者抗纤溶、抗凝治疗间的最佳平衡。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2021年1月海南西部中心医院收治的214例TKR患者为研究对象。纳入标准:①膝关节骨性关节炎,初次行单膝TKR治疗者;②年龄>18岁;③近3个月内未使用抗凝药物者;④术前血红蛋白 ≥ 110 g/L、无手术禁忌证;⑤患者对研究知情同意。排除标准:①严重心肺疾病者,伴有恶性肿瘤、血栓栓塞史、术前下肢静脉血栓、

免疫缺陷等疾病;②伴有血液系统疾病、严重感染者,术前使用过抗凝剂治疗者;③重要脏器功能不全者;④妊娠、哺乳者;⑤既往有药物滥用史、出血史者;⑥对本研究药物过敏者;⑦伴有血小板减少症者;⑧伴有严重内科合并症者;⑨术后住院期间更换抗凝药种类者。按照随机数字表法分为对照组和研究组,每组107例。两组的性别构成、年龄、体质指数、高血压、糖尿病、高脂血症、血红蛋白、血细胞比容、血小板计数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会批准(No: H21-032)。

1.2 治疗方法

所有患者TKR切皮前10 min静脉滴注氨甲环酸(规格:5 mL:0.5 g,批准文号:国药准字H43020565,湖南洞庭药业股份有限公司)15 mg/kg,所有患者由同1位从业10年的医师完成手术。对照组TKR术后12 h注射0.4 mL低分子肝素钙(规格:0.4 mL:4100 AXaIU,批准文号:国药准字J20130168,法国Glaxo Wellcome Production公司),之后皮下注射0.4 mL,1次/d,持续2周;研究组TKR术后12 h口服利伐沙班(规格:10 mg/片,批准文号:国药准字J20180075,德国拜耳医药保健有限公司)10 mg为第1次给药,之后10 mg/d,1次/d,持续2周。

1.3 观察指标检测

①于治疗前和治疗后第3天,空腹采集患者静脉血液2.7 mL,枸橼酸钠抗凝,3 500 r/min离心

表1 两组患者临床资料比较 (n=107)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压/例	糖尿病/例	高脂血症/例	血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	血细胞比容/(%, $\bar{x} \pm s$)	血小板计数/($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	47/60	63.91 \pm 8.27	23.24 \pm 2.26	45	41	36	135.69 \pm 12.31	40.87 \pm 5.02	227.51 \pm 31.24
研究组	51/56	65.02 \pm 8.56	23.71 \pm 2.43	42	38	37	137.19 \pm 12.05	42.13 \pm 5.28	230.04 \pm 35.61
χ^2/t 值	0.301	0.965	1.465	0.174	0.181	0.021	0.901	1.789	0.552
P值	0.583	0.336	0.144	0.676	0.671	0.885	0.369	0.075	0.581

10 min, 离心半径 12 cm, 收集血浆, 采用全自动血凝分析仪(型号: ACL7000, 美国贝克曼公司)测定纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。^②于治疗前和治疗后第3天, 空腹采集患者静脉血液 3 mL, 采用血栓弹力图仪(型号: TEG5000, 美国 Haemoscope 公司)检测凝血反应时间(reaction time, R)、凝集时间(agglutination time, K)、凝集块形成速率(α 角)、最大振幅(maximum amplitude, MA)。^③根据 Gross 方程^[6]计算围术期总失血量、隐性失血量、显性失血量。^④治疗前、治疗后第3天抽取静脉血液 3 mL, 肝素抗凝, 用全自动血液流变仪(型号: LBY-N7500B, 北京普利生仪器有限公司)测定全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容。^⑤参照《骨科手术并发症预防与处理》^[7], 统计两组患者住院期间并发症发生情况, 包括切口并发症: 切口感染、切口愈合不良等; 出血并发症: 皮下瘀斑、牙龈出血、口腔黏膜出血、鼻出血或身体其他部位出血; 血栓并发症: 肺动脉栓塞、下肢深静脉血栓形成、下肢肌间静脉血栓形成等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PT、APTT、FIB 比较

两组治疗前后 PT、APTT、FIB 差值比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组 R、K、 α 角及 MA 比较

两组治疗前后 R、K、 α 角、MA 差值比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表2 两组治疗前后 PT、APTT、FIB 差值比较

(n=107, $\bar{x} \pm s$)

组别	PT 差值/s	APTT 差值/s	FIB 差值/(g/L)
对照组	1.05 \pm 0.18	1.96 \pm 0.35	0.41 \pm 0.06
研究组	1.01 \pm 0.16	2.03 \pm 0.31	0.42 \pm 0.05
t 值	1.718	1.549	1.324
P值	0.087	0.123	0.187

表3 两组治疗前后 R、K、 α 角及 MA 差值比较(n=107, $\bar{x} \pm s$)

组别	R 差值/min	K 差值/min	α 角差值($^\circ$)	MA 差值/mm
对照组	0.28 \pm 0.05	0.23 \pm 0.04	4.23 \pm 0.61	3.01 \pm 0.47
研究组	0.27 \pm 0.04	0.22 \pm 0.05	4.35 \pm 0.58	2.89 \pm 0.42
t 值	1.615	1.615	1.475	1.676
P值	0.108	0.108	0.142	0.095

2.3 两组失血情况比较

两组患者的总失血量、隐性失血量、显性失血量比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表4 两组失血情况 (n=107, mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	总失血量	隐性失血量	显性失血量
对照组	1 193.54 \pm 204.61	560.93 \pm 100.47	632.61 \pm 120.15
研究组	1 247.63 \pm 213.64	588.16 \pm 106.22	659.46 \pm 131.83
t 值	1.891	1.926	1.557
P值	0.060	0.055	0.121

2.4 两组血液流变学指标比较

两组治疗前后全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容的差值比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 并发症发生情况

住院期间, 研究组发生的并发症有 6 例牙龈出

表 5 两组治疗前后血液流变学指标差值比较

(n = 107, $\bar{x} \pm s$)

组别	全血高切黏度差值/ (mPa/s)	血浆黏度差值/ (mPa/s)	红细胞比容差值/ (%)
对照组	1.86 ± 0.15	1.51 ± 0.15	2.06 ± 0.32
研究组	1.82 ± 0.17	1.47 ± 0.18	2.12 ± 0.28
t 值	1.825	1.766	1.460
P 值	0.069	0.079	0.146

血、4 例切口感染、2 例皮下瘀斑、2 例患肢胫后静脉分支血栓,总并发症发生率为 13.08% (14/107);对照组有 3 例牙龈出血、2 例皮下瘀斑,总并发症发生率为 4.67% (5/107);经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($\chi^2=4.679, P=0.031$)。

3 讨论

近年来氨甲环酸在骨科手术中应用颇广,可有效减少围术期失血量^[8-9]。氨甲环酸属于人工合成赖氨酸衍生物,通过抑制纤溶酶原降解纤维蛋白,发挥抗纤溶、止血的作用。TKR 采用氨甲环酸减少围术期出血量的同时,还需抗凝治疗预防术后深静脉血栓形成。利伐沙班、低分子肝素钙是临床常用的抗凝药物,两者与氨甲环酸联合用于初次 TKR 患者的止血效果尚缺乏临床研究数据,何种药物更适用于初次 TKR 患者止血治疗值得探讨。

APTT 和 PT 作为反映人体内源性和外源性凝血途径中相关凝血因子水平和活性指标,已广泛应用于凝血功能的测定;FIB 是内源性和外源性凝血共同途径的最终底物,由肝脏合成以调节血浆黏度。本研究显示两组治疗前后的 PT、APTT、FIB 差值比较无差异,两组患者治疗前后的 R、K、 α 角、MA 差值比较也无差异,提示利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸在初次 TKR 患者中的凝血效果相近,均可改善凝血功能,具有良好的抗凝效果。利伐沙班是一种口服凝血因子 Xa 抑制剂,凝血因子 Xa 是人体形成凝血酶的内源、外源通路交叉点,利伐沙班通过影响机体凝血因子 Xa 活性抑制凝血酶、血栓形成^[10]。与传统华法林比较,利伐沙班药效及药动力学可预测,受食物影响较小。目前国内外研究^[11-12]已证实利伐沙班预防血栓形成效果良好,但临床上仍存在过度抗凝或抗凝不足

情况。低分子肝素钙相对分子量在 4 500 左右,具有长半衰期和高生物利用度的特点,通过抑制人体形成凝血酶降低凝血因子活性,发挥抗凝作用,具有强效的抗血栓作用,同时其还能激活纤溶酶原溶解血栓,安全性高,是临床防治静脉血栓形成的首选药物。ZHANG 等^[13]研究显示,低分子肝素钙可降低凝血因子的活性,降低血液黏度,显著缓解高凝状态。

本研究结果显示,两组患者的总失血量、隐性失血量、显性失血量比较无差异,再次说明利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸在初次 TKR 患者中的止血效果相近。两组治疗前后的全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容差值比较无差异,提示利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸对初次 TKR 患者的血液流变学改变相近。对照组总并发症发生率低于对照组,提示低分子肝素钙联合氨甲环酸治疗初次 TKR 患者的安全性更高,笔者推测可能与以下原因有关:低分子肝素钙不被血小板第 4 因子中和,对血小板功能影响较小,不影响血小板聚集及纤维蛋白原与血小板的结合,在发挥抗栓作用的同时诱发出血等不良反应的风险较小^[14]。DENG 等^[15]研究显示,在全髋关节置换术患者中应用氨甲环酸联合低分子肝素钙治疗的安全性高于氨甲环酸联合利伐沙班治疗,也印证氨甲环酸联合低分子肝素钙的安全性。

本研究结果表明,利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸在初次 TKR 患者中的止血效果相近,但低分子肝素钙联合氨甲环酸的安全性更高,后续仍需多中心、大样本量研究进一步验证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] 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.
- [2] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会, 等. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 185-192.
- [3] 中国康复技术转化及发展促进会, 中国研究型医院学会关节外科学专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会关节疾病防治分会, 等. 中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(2): 81-88.

- [4] MENG B Y, MA J, LIU Z, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid combined with rivaroxaban in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(7): 728-737.
- [5] HOURLIER H, FENNEMA P. Tranexamic acid use and risk of thrombosis in regular users of antithrombotics undergoing primary total knee arthroplasty: a prospective cohort study[J]. *Blood Transfus*, 2018, 16(1): 44-52.
- [6] GROSS J B. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution[J]. *Anesthesiology*, 1983, 58(3): 277-280.
- [7] 胥少汀. 骨科手术并发症预防与处理[M]. 3版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 36-80.
- [8] DEVEREAUX P J, MARCUCCI M, PAINTER T W, et al. Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1986-1997.
- [9] PATEL P A, WYROBEK J A, BUTWICK A J, et al. Update on applications and limitations of perioperative tranexamic acid[J]. *Anesth Analg*, 2022, 135(3): 460-473.
- [10] RAY W A, CHUNG C P, STEIN C M, et al. Association of rivaroxaban vs apixaban with major ischemic or hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 2021, 326(23): 2395-2404.
- [11] FRALICK M, COLACCI M, SCHNEEWEISS S, et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(7): 463-473.
- [12] 吴宣, 许雪清, 王昆, 等. 利伐沙班和达比加群酯对高龄非瓣膜性心房颤动患者卒中的预防效果及安全性差异分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(16): 2119-2121.
- [13] ZHANG Q G, TANG X H, SHEN J. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin calcium combined with Xueshuantong injections in the treatment of elderly acute deep venous thrombosis patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3120-3128.
- [14] HE J W, HE L Z, LU F, et al. Low-molecular-weight heparin calcium attenuates the tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Injury*, 2021, 52(8): 2068-2074.
- [15] DENG Z F, ZHANG Z J, SHENG P Y, et al. Effect of 3 different anticoagulants on hidden blood loss during total hip arthroplasty after tranexamic acid[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(36): e22028.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 林锋, 黎爱, 何丽云, 等. 利伐沙班与低分子肝素钙联合氨甲环酸对初次全膝关节置换术止血效果及安全性比较[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(15): 82-86.

Cite this article as: LIN F, LI A, HE L Y, et al. Comparison of hemostatic effect and safety of rivaroxaban and low molecular weight heparin calcium combined with tranexamic acid on primary total knee arthroplasty[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(15): 82-86.